

Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik
der Justus Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Professor Dr. H. Eikmeier

Das Thrombelastogramm beim gesunden Hund und Pferd

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Rainer Kerschke
Tierarzt aus Cottbus

Gießen 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545914_0003

Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik
der Justus Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Professor Dr. H. Eikmeier

**Das Thrombelastogramm
beim gesunden Hund und Pferd**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Rainer Kerschke
Tierarzt aus Cottbus

Gießen 1971

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig - Universität zu Giessen.

Dekan: Professor Dr. G. Lämmler
Berichterstatter: Professor Dr. H. Eikmeier
Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juli 1971



MEINEN ELTERN GEWIDMET

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. E i n l e i t u n g	
II. L i t e r a t u r	
A) Physiologie der Blutgerinnung	1
B) Überblick über gebräuchliche Gerinnungstests	6
Prothrombinzeitbestimmung	8
C) Zusammenfassung bisheriger Arbeiten über die Normalwerte der Quickzeit bei gesunden Hunden und Pferden	10
D) Die Thrombelastographie	12
1) Prinzip, Definition	12
2) Arbeitsweise des Thrombelastographen	12
3) Auswertung des Thrombelastographen	15
E) Zur Frage der Bedeutung der Thrombelastographie in der Medizin	18
F) Überblick über bisherige Arbeiten mit dem Thrombelastographen in der Veterinärmedizin	23
III. E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n	26
1) Material und Methodik	26
2) Ergebnisse	30
IV. D i s k u s s i o n	44
V. Z u s a m m e n f a s s u n g	49
VI. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	51
VII. A n h a n g	61
VIII. L e b e n s l a u f	

E I N L E I T U N G

Bei verschiedenen Erkrankungen der Haustiere treten haemorrhagische Diathesen auf, deren Ursachen noch unklar oder nur teilweise bekannt sind.

Mit den üblichen Gerinnungstests können im allgemeinen nur einzelne Gerinnungsfaktoren überprüft werden. Auch haften ihnen verschiedene Nachteile an: die schnell durchzuführenden Routinemethoden sind häufig unzuverlässig, während die genaueren Verfahren meistens sehr aufwendig sind und insbesondere im Routinelabor daher wenig in Frage kommen.

Die Thrombelastographie stellt gegenüber den bisherigen Verfahren eine sehr genaue und empfindliche Methode dar, mit der es möglich ist, die Blutgerinnung fortlaufend und exakt zu bestimmen. Sie bietet sich daher zur Untersuchung haemorrhagischer Diathesen an. Voraussetzung dafür aber sind thrombelastographische Normalwerte für die einzelnen Tierarten.

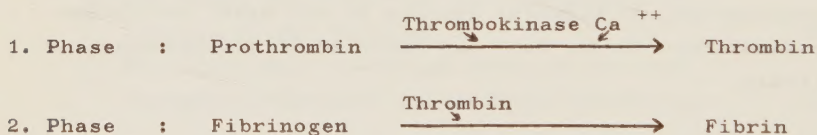
Herr Professor Dr. H. Eikmeier stellte es mir daher zur Aufgabe, die Standardwerte für Hund und Pferd am Thrombelastographen zu ermitteln.

L I T E R A T U R

A) Physiologie der Blutgerinnung

Der Gerinnungsvorgang ist ein komplexes Geschehen, ohne den Leben nicht möglich ist. Er besteht aus einem Wechselspiel aktivierender und hemmender Faktoren, die einmal für das Flüssigbleiben des Blutes im Gefäßsystem sorgen, zum anderen das Einsetzen der Gerinnung bei Blutaustritt aus den Gefäßen gewährleisten. Ausgehend von dem klassischen, noch heute gültigen Gerinnungsschema von MORAWITZ (1905), der den Gerinnungsablauf in zwei Phasen einteilt, sind im Laufe der Zeit eine Reihe neuer Faktoren gefunden und ihre Bedeutung für den Gerinnungsablauf erkannt worden, so daß das Blutgerinnungsschema erweitert werden mußte.

Gerinnungsschema nach MORAWITZ:



Nach heutiger Auffassung wird der Gerinnungsvorgang in eine Vorphase und vier Hauptphasen unterteilt, wobei zu berücksichtigen ist, daß die einzelnen Phasen nicht scharf getrennt voneinander ablaufen, sondern vielmehr ineinander übergreifen (JÜRGENS, BELLER, 1959). Man kann beinahe von einer Kettenreaktion sprechen, bei der die Entstehung einer geringen Menge des Reaktionsproduktes der vorangegangenen Phase den Beginn des Ablaufs der folgenden Phase bewirkt (DEUTSCH, 1955). Außerdem wirken einige Reaktionsprodukte im Sinne einer Autokatalyse auf ihre Entstehung beschleunigend.

Da die Gerinnungsterminologie nicht einheitlich ist, sind zur Übersicht in Tabelle 1 die wichtigsten Synonyma aufgeführt worden.

Nomenklatur der Gerinnungsfaktoren (nach SIEGENTHALER):

<u>Faktor</u>	<u>Synonyma</u>
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thrombokinase
IV	Kalzium
V	Proaccelerin, labiler Faktor
VII	Proconvertin, stabiler Faktor
VIII	antihaemophiles Globulin (AHG), antihaemophiler Faktor A
IX	"plasma thromboplastin componente" (PTC), antihaemophiler Faktor B
X	Stuart - Prower - Faktor
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)
XII	Hageman - Faktor
XIII	fibrinstabilisierender Faktor (FSF)

Tabelle 1

Prothrombin stellt die inaktive Vorstufe des Thrombins dar. Die Prothrombinaktivierung erfolgt über zwei Wege, die Extrinsic - und Intrinsic - System genannt werden. Innerhalb beider Systeme sind mehrere Faktoren wirksam. die schrittweise unter Bildung von Zwischenprodukten miteinander reagieren und deren Ergebnisse die aktive Blut- und Gewebsthrombokinase sind. Diese bewirken bei Anwesenheit von Kalzium-Ionen die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (Abbildung 1 und 2). Bei der Gerinnung im Extrinsic - System wird der Reaktionsablauf durch die Freisetzung eines Gewebsfaktors aus verletzten Gewebszellen ausgelöst. Bei Anwesenheit von Faktor VII, X, V und Kalzium-Ionen entsteht innerhalb kurzer Zeit die aktive Gewebsthrombokinase, die die ersten Spuren des Thrombins bildet. Diese Throm-

binspuren aktivieren ihrerseits die Faktoren V und VIII und verursachen gleichzeitig die visköse Metamorphose der Thrombozyten unter Freisetzung der Thrombozytenfaktoren. Damit beschleunigen sie den Reaktionsablauf im Intrinsic - System. Die Bildung der aktiven Blutthrombokinasen durch das Intrinsic - System dauert mehrere Minuten. Hierzu sind die Faktoren XII, XI, IX, VIII, X und V, der Plättchenfaktor 3 und Kalzium-Ionen notwendig (Abbildung 2). Auslösendes Moment der Gerinnung in diesem System scheint der Kontakt von Faktor XII mit einer benetzbaren Oberfläche, etwa einer eröffneten Gefäßwand, zu sein. Über verschiedene Zwischenprodukte entsteht in einer letzten Phase schließlich durch Faktor V die aktive Blutthrombokinasen (HOFF, 1962; WINCKELMANN, 1968; FRICK, 1970).

Fehlen oder Mangel einzelner Gerinnungsfaktoren rufen verschiedenartige Koagulopathien hervor: Mangel an Faktor VIII löst das Bild der klassischen Haemophilie aus. (= Haemophilie A = Bluterkrankheit des Menschen). Ein der Haemophilie A des Menschen ähnliches Krankheitsbild wird auch beim Hund und Schwein von (WEISS, 1969) beschrieben.

Fehlen oder Mangel von Faktor IX führt zur Haemophilie B, die auch beim Hund vorkommen soll (WEISS, 1969). Beim Pferd führt das Fehlen dieses Faktors zu einer Verzögerung der Blutgerinnung (SJOLIN, 1959).

Nach (STORMORKSEN, 1959) ist die Faktor V - Konzentration beim Pferd dreimal und beim Hund neunmal so groß wie beim Menschen.

Die gebildete Blutthrombokinasen wandelt nun bei Anwesenheit von Kalzium-Ionen in der sogenannten 1. Phase der Gerinnung das Prothrombin in Thrombin um und besorgt so eine Sicherung des Gefäßabschlusses durch eine größere Gerinnselbildung an der Läsionsstelle. Körper-eigene Substanzen wie das Heparin sorgen mit ihrer hohen Antithromboplastinwirkung dafür, daß die Blutgerinnung nicht unkontrollierbar weitergeht. Ein weiteres Sicherungssystem ist das Antithrombin, das im Serum vorkommt. Es überführt das aktive Thrombin in Metathrombin, eine inaktive Komplexverbindung. In der 2. Phase der Gerinnung wird das im Blut in Lösung befindliche Fibrinogen durch die proteolytische

Wirkung von Thrombin in Fibrinmonomere und Fibrinpeptide gespalten und in einem weiteren Schritt die Fibrinmonomere zu einem harnstofflöslichen Fibrinnetz polymerisiert. Durch die Einwirkung von Faktor XIII und Kalzium-Ionen bildet sich schließlich das harnstoffunlösliche Fibringerinnsel.

Die Schrumpfung des Fibringerinnsels wird auch als die 3. Phase der Blutgerinnung bezeichnet. Hier kommt es zu einer Retraktion des Blutkuchens, bei der der Thrombus verkleinert und gefestigt wird unter gleichzeitiger Abgabe von Serum.

Der Ablauf der Retraktion ist abhängig von der Zahl und der Funktion der Thrombozyten. Ausgelöst wird der Vorgang durch ein von den Thrombozyten gebildetes Enzym, das Retractozym, das man besonders an Orten erhöhten Thrombozytenzerfalls (rauhe, benetzbare Oberflächen) findet.

In der 4. Phase der Gerinnung wird das gebildete Fibrin durch Fibrinolysin, ein fibrinolytisches Ferment, aufgelöst.

Auch hier gibt es ein System, das zur Aktivierung des Enzyms führt, sowie Sicherungen ähnlich dem System bei der Bildung des Gerinnungsfermentes. Als starker spezifischer Hemmkörper in dieser Phase gilt das Antifibrinolysin. Es blockiert das aktivierte Fibrinolysin.

Zur Prothrombinsynthese sei kurz gesagt, daß nach heute gültiger Ansicht der gesamte Prothrombinkomplex in den Lebermitochondrien gebildet wird (QUICK, PINKIEWICZ). LASCH und ROKA, 1954 konnten nachweisen, daß Lebermitochondrien aus Faktor VII und Vitamin K 1, das als katalysierendes Coferment wirkt, aus einem bisher nicht bekannten Substrat Prothrombin aufbauen als Ausdruck für eine ständige, im Rahmen einer latenten, unterschwelligen Gerinnung erfolgenden Abspaltung des Faktors VII von Prothrombin im peripheren Blut. ✓

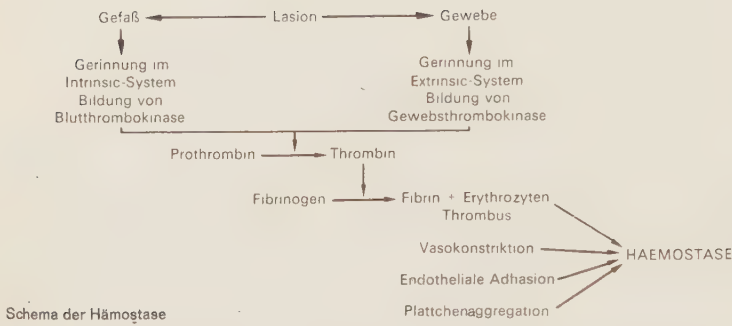


Abbildung 1 : Schema der Haemostase
nach SIEGENTHALER

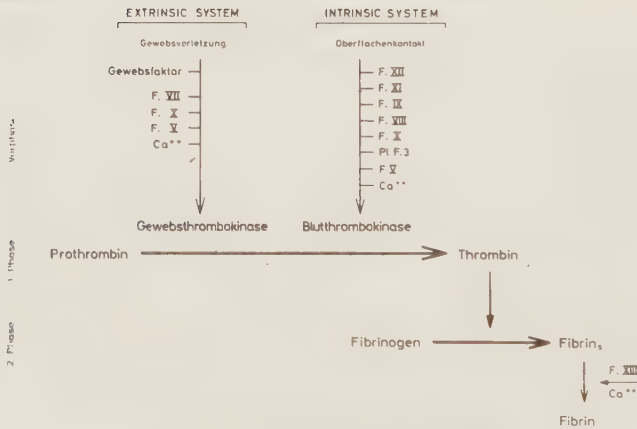


Abb. 76: Vereinfachtes Schema der Blutgerinnung

Abbildung 2 : vereinfachtes Schema der Blutgerinnung
nach HEILMEYER

B) Überblick über gebräuchliche Gerinnungstests

Seit über 100 Jahren sind Blutungszeitbestimmungen bekannt. Der komplizierte Gerinnungsvorgang führte dazu, daß im Laufe der Zeit viele Verfahren entwickelt wurden, den genauen Verlauf und Ablauf der Gerinnung festzustellen.

SZIRAMI, 1956 unterteilt die einzelnen Methoden in Bestimmung der Gerinnungs- und Rekalzifizierungszeit, Retraktion und Fibrinolyse. HARTERT, 1948 dagegen teilt nach physikalischen Gesichtspunkten ein:

1. Mechanische Methoden

Es sind vor allem Viscositätsmessungen. Sie erfassen die Reaktionsgeschwindigkeit und bestimmen kritische Punkte im Verlauf der Viscositätszunahme (Gerinnungsbeginn und -ende). Diese Methoden sind durch den Einfluß vieler äußerer Faktoren sehr ungenau. Hierzu gehört die Bürker'sche Methode, bei der der Fibrinfaden mittels eines Glasstabes bei Gerinnungseintritt herausgezogen wird, oder die Methode von Schubert, der an Stelle des Glasstabes eine Nadel verwendet (MAREK, MOCSY, 1956).

1. Optische Methoden

Hierbei mißt man Veränderungen in der Lichtdurchlässigkeit bzw. die Zunahme des Streulichtes (Tyndall-Effekt) während der Gerinnung. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß kein Vollblut, sondern nur rekalzifiziertes Plasma verarbeitet werden kann.

3. Elektrische Verfahren

Diese Methode, bei der die elektrische Leitfähigkeit zur Bestimmung der Blutgerinnung herangezogen wird, ist nur schlecht verwertbar, da der elektrische Strom großen Einfluß auf die Gerinnung ausübt.

4. Biologische Verfahren

Prothrombinzeitbestimmung nach QUICK. Die Gerinnungsvalenz wird dabei an einem für die Gerinnung wesentlichen Faktor erkannt. Diese Methode, die weiter unten genauer behandelt wird, dient heute in der Veterinärmedizin und teilweise auch noch in der Humanmedizin zur Diagnose und Prognose von Gerinnungsstörungen sowie als Leberfunktionsprobe.

Alle genannten Verfahren aber bleiben ungenau, weil sie entweder nur einen Teilkomplex der Gerinnung erfassen, oder weil sie von zu vielen äußeren Faktoren abhängen, die die Gerinnung beeinflussen. Erst HARTERT gelang es mit seinem 1948 erstmalig beschriebenen Thrombelastographen, die Blutgerinnungsvorgänge in toto und fortlaufend zu erfassen. Diese Methode hat die fortlaufende Bestimmung der Fibrinelastizität zur Grundlage und erfaßt dadurch quantitativ die direkte biologische Funktion der Gerinnung. Gleichzeitig erfolgt auch eine Aufzeichnung der Fibrinviscosität, der Retraktion und der Fibrinolyse.

Die Thrombelastographie ist mittlerweile in den humanmedizinischen Kliniken zur Routinemethode geworden und hat dort die Prothrombinzeitbestimmung abgelöst.

Die Bedeutung der Gerinnungszeitbestimmung liegt neben der Erforschung der Physiologie des Gerinnungsvorganges auf diagnostischem, prognostischem und auf therapeutischem Gebiet. Besonders zur Prophylaxe und Überwachung der Thromboembolien und zur Diagnose haemorrhagischer Diathesen, dabei vor allem zur Erkennung von Hypoprothrombinämien, findet sie Anwendung. Prothrombinmangelzustände finden sich besonders bei Leberschäden, und bei Vitamin K-Mangel infolge von die Resorption störenden Darm- und Gallengangserkrankungen sowie bei ungenügender Eigensynthese, ferner bei Affektionen des Magen-Darm-Kanals infolge ungenügender Vitamin-K-Resorption (FREUDIGER, 1954; DE NICOLA, 1956; JÜRGENS, 1959; WEISS, 1969).

Dicumarolderivate, Chinine, Sulfonamide u. a. verursachen als

Vitamin K - Antagonisten ebenfalls Prothrombinmangelzustände. Bei Neugeborenen tritt eine physiologische Hypoprothrombinämie auf.

Prothrombinzeitbestimmung (= Quicktest)

Es scheint angebracht, zunächst auf die in der Medizin bisher am häufigsten verwendete Methode zur Erkennung von hämorrhagischen Diathesen etwas näher einzugehen.

Eine direkte Bestimmung der plasmatischen Faktoren der 1. Phase ist bisher noch nicht möglich. QUICK gelang es 1935 als erstem, auf indirektem Wege die Prothrombinkonzentration zu bestimmen. Das Prinzip seiner Methode, die sogenannte Einstufenmethode, beruht darauf, daß bei einer bestimmten Temperatur und optimaler Kalzium-Ionen-Konzentration Thrombokinase im Überschuß zugegeben wird. Infolgedessen ist die Gerinnungszeit nur noch abhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Faktors, des Prothrombins. Die Prothrombinzeit ist dann die Zeit, die von der Zugabe eines Überschusses von Thrombokinase und Kalzium zu Oxalat (Zitrat) -Blut oder -Plasma bis zum Auftreten des ersten Fibrinfadens vergeht. Später stellten QUICK und Mitarbeiter fest, daß die so bestimmte Prothrombinzeit nicht allein Ausdruck der Prothrombinkonzentration ist, sondern des gesamten Prothrombinkomplexes (Prothrombin, Faktor V, Faktor VII). Es wäre deshalb richtiger, von "Gerinnungswert", "Quickzeit" oder "Thromboplastinzeit" zu sprechen. Will man zwischen Prothrombin und Aktivatoren (Faktor V und Faktor VII) unterscheiden, so wendet man die Zweiphasenmethode an, die erstmals von WARNER, BRINKHOUS und SMITH im Jahre 1936 bekannt wurde.

Bei dieser Methode wird in der sogenannten Arbeitsphase in fibrinogenfreiem Plasma das gesamte Prothrombin in Thrombin überführt. Das wird erreicht durch Zusatz aller Acceleratoren und Ausschaltung des Plasmaantithrombins. Letzteres geschieht durch Verdünnung des Plasmas. In der Schlußphase wird dem ent-

standenen Thrombin eine konstante Fibrinogenkonzentration zugeführt. Die Lösung gerinnt in einer der Thrombinmenge proportionalen Zeit.

Für diese Methode sind Plasmaverdünnungsreihen notwendig. Sowohl von der Einstufen- wie auch von der Zweistufenmethode gibt es verschiedene Modifikationen.

Die Prothrombinzeitbestimmung nach QUICK bestimmt also nur einen Summationseffekt der Faktoren der I. Phase (Prothrombin, Faktor V, VII, Antithrombin). Man erfaßt mit dieser Reaktion weder die Prothrombin-, noch die Faktor V- oder Faktor VII-Konzentration allein, wenn auch eine Faktorenkonzentrationsänderung zu einer Änderung der Quick-Zeit führen (JÜRGENS, BELLER, 1959). Auch sind die Veränderungen der Quick-Zeit für die einzelnen Faktoren unterschiedlich: während die Quick-Zeit sehr empfindlich auf Konzentrationsänderungen der Faktoren VII und X reagiert, geschieht das kaum bei Konzentrationsänderungen des Prothrombins und des Faktor V.

Durch den Gehalt an Gewebsthrombokinasen (aus Gehirn, Placenta, Lunge etc.) kann weiter ein etwa vorhandenes Defizit an Plasmathrombokinasen überdeckt werden. Dies ist der Grund, weshalb bei Haemophilien Quick-Werte in der Norm bleiben. Zu beachten ist ferner, daß die von den verschiedenen Firmen vertriebenen Gewebsthrombokinasen eine unterschiedlich starke und wechselnde Faktor VII-Affinität haben. Während die "Thromboplastin-Lösung Roche" die größte Faktor VII-Empfindlichkeit aufweist, dagegen die geringste Prothrombin- und Faktor X-Affinität, hat das Thrombokinasepreparat der Firma Geigy die geringste Faktor VII-, dafür aber die höchste Prothrombin- und Faktor X-Empfindlichkeit. Dies muß vor allen Dingen bei der Behandlung mit Dicumarolderivaten berücksichtigt werden, da Dicumarol im Organismus bekanntlich zu einem raschen Absinken der Faktor VII-Konzentration, aber einem langsamen Absinken der Prothrombin- und Faktor X-Konzentration führt. (JÜRGENS und BELLER, 1959).

C) Zusammenfassung bisheriger Arbeiten über die Normalwerte der Quickzeit bei gesunden Hunden und Pferden

Wenn sich auch die Bestimmung der Quickzeit als diagnostisches und therapeutisches Hilfsmittel insbesondere bei Gerinnungsstörungen in der Veterinärmedizin einen festen Platz erobert hat, so erstaunt doch die relativ geringe Anzahl von Arbeiten über die Normalwerte der Quickzeit bei gesunden Hunden und Pferden.

Experimentelle Arbeiten über die Gerinnungswertenz in der Humanmedizin sowie Angaben über Quickzeitbestimmungen bei kranken Tieren bleiben unberücksichtigt, desgleichen auch Arbeiten, die sich mit dem Wert der Gerinnungswertenz als Leberfunktionsprobe befassen (GORISEK, 1958; MÜLLER, 1959; REGER, 1964; HAACK, 1966).

Die folgenden Tabellen 2 und 3 geben einen Überblick, welche Normalwerte von den verschiedenen Verfassern mit unterschiedlichen Methoden für die Prothrombinzeit ermittelt wurden.

ROBERTS (1952)	Original Quick	12	-	16	"
FREUDIGER (1954)	Quick n. Montigel	6,7	-	8,5	"
POSPICHAL (1954)	Quick n. Marbet u.	♂ 7,5	"		
	Winterstein	♀ 7,8	"		
LENZ - DOROSCHKIN (1955)	Quick n. Deutsch	9,9	"		
		(-1,1	-	+ 1,0)	"
MAREK u. MOCSY (1955)	Quick n. Nicolic-	6	-	9	"
	Nicolic				
BALKO (1956)	Quick n. Montigel	6,5	-	9,0	"
GERINGER (1956)	Hoffmann La Roche	6,85	-	11,0	"
BURUIANU, RAUCHBACH (1956)	Thrombokinas-Stan-	13,5	"		
	dard-Lösung aus Schweinelunge				
MÜLLER (1959)	Quick n. Montigel	6,2	-	8,7	"
FLORIO, COTTEREAU,	keine Angabe	7,0		(6-8)	"
MARIE (1960)					

PINKIEWICZ (1961)	La Roche	9,5	-	11,0	"
LETTOW (1962)	Thrombokinaselösung "Geigy"	7,5	±	0,33	"
		(9,0	-	6,2	"
KRAFT (1964)	keine Angabe	9,9	-	25	"
HAACK (1966)	a) Thromboplastinlösung Roche	7,0	±	1,0	"
	b) Thromboplastin mit Simplastin	9,1	±	1,0	"

Tabelle 2 (Hunde)

KMENT (1950)	keine Angabe	26,6	±	0,33	"
LENZ-DOROSCHKIN (1955)	Quick n. Deutsch	17,7	(- 1,7 - +2,2	"	"
MAREK, MOCSY (1955)	Quick n. Nicolice Nicolice	8	-	11	"
GERING (1956)	keine Zeitangabe, nur Prozentangabe				
BURUIANU, RAUCHBACH (1956)	Thrombokinasestandard-Lösung aus Schweinelunge			23,8	"
GRECCI, MARTINS (1959)	keine Angabe	9,6	±	2,1	"
FLORIO, COTTEREAU, MARIE (1960)	keine Angabe	Kaltblut		17,1	"
				(16-18,2	"
		Voll- u. Halbolut:		12,2	"
				(10,4 - 14,4	"
PINKIEWICZ (1961)	La Roche			12 - 14	"
KRAFT	keine Angabe			12 - 14	"

Tabelle 3 (Pferde)

D) Die Thrombelastographie

1. Prinzip, Definition

Die von HARTERT entwickelte Methode der Thrombelastographie erlaubt es erstmalig, den gesamten Gerinnungsvorgang während aller Phasen fortlaufend visuell und photographisch an unverändertem Vollblut sowie jedem anderen Gerinnungssubstrat in vitro unter physiologischen Bedingungen zu messen. Die Grundlage der Messung ist die fortlaufende Bestimmung der Fibrin-
elastizität, d. h. die Messung der elastischen Festigkeit des sich bildenden Thrombus. Bei dieser Methode lassen sich neben der zeitlich genauen Festlegung der Gerinnungsphasen auch direkte Schlüsse ziehen auf die Qualität und Festigkeit des entstehenden Fibringerinnsels. Das Verfahren ist zwanzigfach genauer als die Bürker'sche Methode und viel empfindlicher gegenüber physiologischen Schwankungen (HARTERT, 1948). Das Gerät, mit dem die Messungen durchgeführt werden, wird Thrombelastograph, die während der Messung erhaltene Kurve Thrombelastogramm genannt. Der Apparat besitzt drei voneinander unabhängige Meßvorrichtungen, in denen gleichzeitig drei Blutproben gemessen werden können.

2. Arbeitsweise des Thrombelastographen (Abbildung 3)

In eine Küvette aus hochpoliertem V2A-Stahl oder Plastik, in der sich die zu untersuchende Blutprobe befindet, taucht ein an einem dünnen Draht hängender Stift ein. Bei einer durch einen Thermostaten konstant gehaltenen Temperatur von 37°C erzeugt ein Synchronmotor regelmäßige Drehbewegungen der Küvetten, so daß das darin befindliche Blut die in der gleichen Richtung erfolgende Rotationsbewegung annimmt. Der Draht, an dem der Stift befestigt ist, ist so stark, daß flüssiges Blut nicht die Kraft hat, den Stift ebenfalls in Rotationsbewegungen zu versetzen. Erst wenn die Zähigkeit der Blutmasse durch gerinnendes Blut groß genug ist, um den Torsionswiderstand des Drahtes zu überwinden, wird der Stift mitgedreht und gleichzei-

tig ein an ihm befestigter Spiegel abgelenkt. Die erfolgte Winkeldrehung des Spiegels wird lichtoptisch auf Photopapier bzw. einer Mattscheibenskala registriert. Je fester das Gerinnsel wird, desto stärker wird auch der eintauchende Stift mitgedreht und der an ihm befestigte Spiegel abgelenkt, so daß mit zunehmender Gerinnselfestigkeit die Ausschläge des vom Spiegel reflektierten Lichtstrahles größer werden. Auf der Mattscheibenskala bzw. dem Photopapier zeigt sich dann das Thrombelastogramm: (Abbildung 4) zu Beginn der Registrierung eine gerade Linie als Zeichen des Stillstandes des Stiftes, dann eine allmähliche glockenförmige Aufteilung der geraden Linie in zwei Schenkel. Die beiden Kurvenäste entfernen sich immer mehr voneinander bis zu einem Maximum, und nähern sich dann langsam wieder.

Das belichtete Photopapier wird in der üblichen Weise wie Röntgen-Platten in der Dunkelkammer entwickelt.

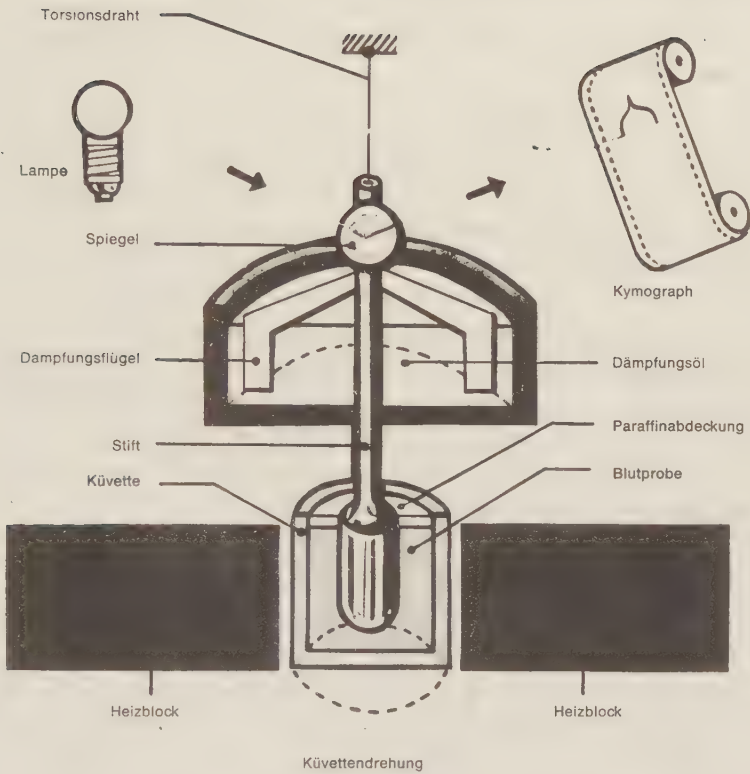


Abbildung 3 : Funktionsweise des Thrombelastographen

3. Auswertung des Thrombelastogramms (Abbildung 4)

Zur Auswertung des Thrombelastogramms hat HARTERT Standardwerte eingeführt:

r-Zeit oder Reaktionszeit

Sie ist die Zeit vom Beginn der Registrierung bis zum Einsetzen der Gerinnung. Der Beginn der Gerinnung ist erfolgt, wenn die Amplitude 1 mm beträgt. Zur Reaktionszeit r gehört auch die Einfüllzeit E , die von der Blutentnahme (bzw. Rekalzifizierung) bis zum Beginn der Registrierung verstreicht.

Zur Bestimmung der r -Zeit sucht man zunächst den Punkt auf, an dem die Amplitude 1 mm beträgt. Dann mißt man die Entfernung zwischen diesem Punkt und dem Beginn der ungeteilten Kurve, teilt den so gefundenen Millimeter-Wert durch zwei, da die Transportgeschwindigkeit des Photopapiers 2 mm / sec. beträgt, und addiert zu diesem Wert die Einfüllzeit E .

K-Zeit oder Gerinnselbildungszeit

K umfaßt die Strecke vom Ende der Reaktionszeit bis zum Erreichen einer Amplitude $a =$ zwanzig Millimeter. Es ist die Zeit, in der der Thrombus eine bestimmte Festigkeit erreicht hat und stellt ein Maß dar für die Geschwindigkeit des Gerinnselaufbaus nach Gerinnungsbeginn. Der Wert ist neben der Gerinnungsgeschwindigkeit abhängig vom Fibrinogenspiegel, der Thrombozytenzahl und -funktion. Wie die Abbildung 4 veranschaulicht, erhält man den Wert, indem man die Stelle bestimmt, an dem die Amplitude zwanzig Millimeter beträgt, gemessen vom äußeren Rand der oberen zum inneren Rand der unteren Kurve. Zwischen beiden Punkten wird eine Senkrechte gezogen. Die Strecke zwischen deren Schnittpunkt mit der Symmetrieachse und dem Endpunkt von r in Millimeter dividiert durch zwei ergibt die Gerinnselbildungszeit in Millimeter.

$m_a =$ Maximalamplitude

Man mißt an der Stelle des größten Ausschlages in der angegebenen Weise vom äußeren Rand der oberen Kurve zum inneren Rand

der unteren Kurve. Für den Millimeter-Wert erhält man aus einer Tabelle den " ϵ - Wert", den Schermodul. Er gibt die maximale Elastizität des Gerinnsels an und stellt das Ende der produktiven Gerinnungsphase dar.

Anschließend erfolgt die Retraktion des Gerinnsels, erkenntlich an der allmählichen Thrombuserschaffung.

Neben diesen von HARTERT eingeführten Standardgrößen zur Auswertung des Thrombelastogramms sind im Laufe der Zeit noch einige weitere hinzugekommen, von denen insbesondere zwei von Bedeutung sind:

Zum einen die Bestimmung des von FISCHER, DURRAFOURD und DELLA SANTA zuerst aufgestellten Gerinnungsindex I (zitiert nach HARTERT, 1955). Er gibt den Winkel an, der von einer durch den Ausgangspunkt der Kurve des Thrombelastogramms gelegten Tangente mit der Kurvenachse gebildet wird. Er ist abhängig von r und zum Teil auch von ma . Der andere zu erwähnende Wert ist die Bestimmung von $r + K$. Letzterer hat sich insbesondere für die Thromboembolieprophylaxe als zweckmäßig erwiesen. Er berücksichtigt sowohl die erste wie die zweite Gerinnungsphase und zeigt Verkürzungen und Verlängerungen der Gerinnung viel empfindlicher an als r allein (HARTERT, 1955).

Nach MARCHAL, LEROUX und SAMAMA stellt r die Konstante der Thrombokinese dar, K ist ein willkürlicher Fixpunkt, etwa gleichzusetzen mit der Thrombinzeit, $r + K$ ist ein Ausdruck für die Gerinnungszeit. Die Maximalamplitude ist abhängig von der Funktion lebender Plättchen, dem Fibrinogenspiegel und gewissen Serumfaktoren. Die Annäherung der Kurvenschenkel deuten die Verfasser als Ausdruck der Retraktion des Thrombus.

Schematik des Thromb-Elastogramms

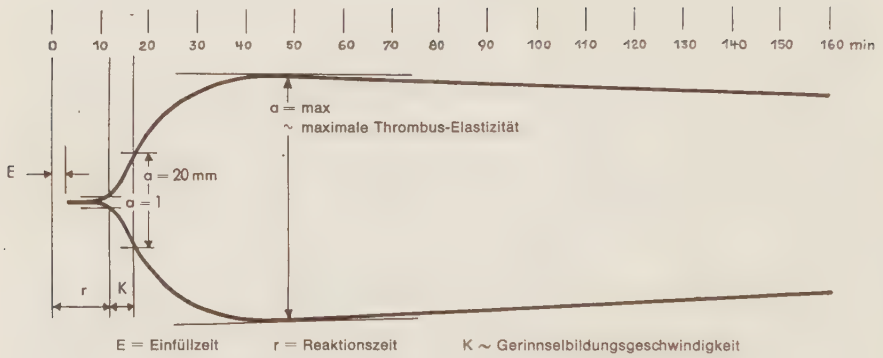


Abbildung 4

E) Zur Frage der Bedeutung der Thrombelastographie
in der Medizin

Wie schon erwähnt, stellt die Thrombelastographie durch die Darstellung der Bildungsgeschwindigkeit des Thrombus und der mechanischen Beschaffenheit der Gerinnselstruktur eine wertvolle Hilfe in der diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Medizin dar. Von großer Bedeutung ist die Methode insbesondere bei der Erkennung und Überwachung thromboembolischer Erkrankungen (HARTERT, 1952 und 1961; DE NICOLA und MANZETTI, 1956; HELDIGE - GEBRAUCHSANWEISUNG 1963; PETERSEN, BREDDIN und RÖTTGER, 1954; JÜRGENS und BELLER, 1959).

Als "Globalgerinnungstest", der den Gerinnungsvorgang insgesamt erfaßt, ist er solchen Verfahren überlegen, die nur die Wertung einzelner Gerinnungsfaktoren liefern. Letztere Tests bringen oft trotz erhöhter Thrombosegefahr normale Gerinnungsergebnisse. Dies ist insbesondere der Fall beim Quick-Test, der nur einen Ausschnitt der Gerinnungssituation wiedergibt und so im Vergleich zum Thrombelastographen viel ungenauere Resultate liefert. Die Ungenauigkeit des Quick-Tests wird weiter erhöht durch das Hinzukommen gerinnungsbeschleunigender Momente wie Zugabe von Thrombokinase im Überschuß und den thromboplastischen Effekt unbehandelter Glasscheiben (HARTERT, 1953, 1955). Die Thrombelastographie hat dem gegenüber den Vorteil, daß durch die Verwendung unbenetzbarer Gefäße die Gerinnung hinausgezögert wird. Thrombotische Erkrankungen äußern sich im Thrombelastogramm in einer Verkürzung des r- und des K-Wertes und einer Vergrößerung der Maximalamplitude. Nach HARTERT (1953) zeigt sich einige Zeit vor der klinischen Manifestation der Thromboembolie eine Verkürzung von r, die als konstantes und sicheres Frühsymptom der Thromboembolie aufzufassen ist. Zwischen der Verkürzung des K-Wertes und der ma-Vergrößerung besteht nach DE NICOLA und MANZETTI (1956) eine charakteristische Proportionalität. Nach diesen Verfassern zeigen folgende Krankheiten des Menschen ein thrombophiles Thrombelastogramm: Hypertonie, Arteriosklerose, Thrombophile-

bitis, Thrombose, Myokard- und Lungeninfarkt, Malignom, Diabetes mellitus.

Bei der Überwachung der Antikoagulantientherapie und der Prüfung der Wirkung von Antikoagulantien spielt der r + K-Wert eine große Rolle. Der Normwert von 12 Minuten (HARTERT) wird gleich 100 % gesetzt. 100 - 120 % gilt als normal, Ergebnisse, die unter 90 % liegen, zeigen eine erhöhte Thrombo- setendenz an. Bei Werten zwischen 100 und 90 % erfolgt eine Antikoagulantientherapie nach der klinischen Situation des Patienten. Ziel der Antikoagulantientherapie ist es, daß r + K auf 150 - 200 % der Norm ansteigen. Die Dosierung war zu gering, wenn nicht wenigstens 150 % des Normalwertes erreicht wurden.

In der Veterinärmedizin hat die Behandlung von Thromboembolien eine untergeordnete Bedeutung. Der Tierarzt wird viel häufiger mit Dicumarolvergiftungen konfrontiert, die sich in erheblichen Gerinnungsstörungen äußern. Als Antagonist des Vitamins K führt es durch Bildungshemmung in der Leber zu einer Verminderung der Konzentration von Prothrombin, Faktor VII, IX und X (= Hypoprothrombinämie), wobei eine besondere Faktor VII - Affinität des Dicumarols nachgewiesen werden konnte.

Die noch im Blut zirkulierenden Gerinnungsfaktoren werden nicht beeinflusst, so daß eine durch die Dicumarolderivate verursachte Gerinnungsstörung erst nach Verbrauch der im Blut befindlichen Faktoren erfolgt (JÜRGENS, BELLER, 1959).

Hypoprothrombinämien treten auch bei sekundärem Vitamin K-Mangel auf, der bei schweren Enteritiden infolge Störung der Vitamin K-Resorption oder beim Verschlukterus als Folge fehlender Gallensäure vorkommen kann (WEISS, 1969). Hypoprothrombinämien führen, da sie in die erste und zweite Phase des Gerinnungsablaufs im Sinne einer Verzögerung eingreifen, im Thrombelastogramm zu einer deutlichen Verlängerung der r + K-Zeit bei normaler ma. Große Überdosierungen bei der Antikoagulantientherapie bzw. Dicumarolvergiftungen führen zu einer erheb-

lichen Verlängerung des $r + K$ -Wertes (ESCUDERO, MC. DEVITT, WRIGHT).

Eine noch stärkere Verlängerung von $r + K$ wird nur noch durch Heparin erzielt (ESCUDERO, MC. DEVITT, WRIGHT; DE NICOLA, MANZETTI, 1957).

Ein weiterer Anwendungsbereich des Thrombelastogramms ist die Erkennung des Haemophiliesyndroms. Nach HARTERT (1952, 1953) ist es mittels des Thrombelastogramms sogar möglich, die einzelnen Haemophilieformen zu differenzieren. BELLER, KOCH und MAMMEN (1956), DE NICOLA und MANZETTI (1957) sowie JÜRGENS (1959) kommen zu anderen Ergebnissen und verneinen diese Möglichkeit. HARTERT führt weiter eine stark verminderte Thrombuserschaffung als Unterscheidungsmerkmal zum hypoprothrombinämischen Thrombelastogramm an. BELLER, KOCH und MAMMEN (1956) konnten bei gleichsinnigen Untersuchungen eine solche postmaximale Thrombuserschaffung bei Haemophilieformen nicht finden.

Übereinstimmend kommen alle Untersucher zu dem Ergebnis, daß sich die Haemophilieformen in einer Verlängerung des $r + K$ -Wertes und in einer Verschmälerung der Maximalamplitude zeigen.

Sicher nachgewiesen mit dem Thrombelastogramm werden auch die Thrombozytopathien, die Erkrankungen des thrombozytären Apparates (HARTERT, 1952; BELLER, KOCH und MAMMEN, 1956; DE NICOLA und MANZETTI, 1957 und JÜRGENS, BELLER, 1959). Sie entstehen bei einer erheblichen Verminderung der Thrombozytenzahl und -funktion. Eine Störung der Thrombozytenfunktion, eine Thrombasthenie, wie sie der Morbus Glanzmann darstellt, findet man nur beim Menschen. Bei Tieren sind bisher nur Thrombopenien bekannt (WEISS, 1969). Neben der idiopathischen Thrombopenie, dem Morbus Werlhof des Menschen, die auch beim Hund vorkommen soll, findet man beim Tier vor allem sekundäre Thrombopenien, so bei der Adlerfarnvergiftung, der Dürener Krankheit des Rindes und Mykotoxikosen (WEISS), aber auch bei Knochenmarkserkrankungen wie Leukose und Retikulose (JÜRGENS, BELLER, 1959). Thrombozytopathien zeigen im Thrombelastogramm neben einer Verlängerung der K-Zeit eine extreme Er-

niedrigung der Thrombusfestigkeit (HARTERT, 1953; JÜRGENS, BELLER, 1959; DE NICOLA, 1957).

Eine Differenzierung zwischen Thrombopenien und Thrombasthenie ist im Thrombelastogramm nicht möglich. Vaskulär bedingte hämorrhagische Diathesen, wie sie beim Tier bei vielen septischen Infektionskrankheiten vorkommen, zeigen ein normales Thrombelastogramm (HARTERT, 1952). Isolierte Faktor V- oder VII-Mangelzustände anzuzeigen, ist das Thrombelastogramm ebenfalls nicht in der Lage (JÜRGENS, BELLER, 1959).

VILOU stellt bei Hepatosen ein frühes Auftreten einer Verlängerung der $r + K$ -Zeit fest. Seiner Ansicht nach erkennt das Thrombelastogramm Leberschäden viel früher als andere Labortests. Ähnliches berichtet auch HINAYDI (1968), der das Thrombelastogramm an mit *Fasciola hepatica* infizierten Schafen bestimmte. In der Wanderphase, d. h. während der akuten entzündlichen Reaktion der Leber, findet er eine Verzögerung der Gerinnung, d. h. eine Verlängerung von $r + K$. Bei Erreichen der Gallengänge kehrt das Thrombelastogramm zur Norm zurück, während es nach der Geschlechtsreife der Egel ein Bild wie in der Wanderphase zeigt.

BROICHER und EGLI stellen zwischen Größe der Maximalamplitude und Schwere der Lebererkrankung eine Beziehung her: danach verändert sich bei akuten und chronischen Hepatitiden die Maximalamplitude nur uncharakteristisch. Zirrhosen und Leberkoma führen zu einer Verminderung, Entzündungen der Gallenwege und der Galle zu einer Erhöhung der ma -Werte.

Hohe Elastizitätswerte bei sonst unverändertem Thromelastogramm findet man nach HARTERT (1952) bei Nephrosen. Der Grund dafür soll im Verlust der β - und γ -Globuline liegen. Die Globuline besitzen ein Fibrinschutzkolloid, das die Gerinnungsgeschwindigkeit und die Seitenaggregation der Fibrinmoleküle reguliert.

DESTAING, DUZER und PORTIER unterziehen die Aussagekraft der Werte r , K , $r + K$ und ma einer kritischen Prüfung:

Nach ihrer Ansicht gibt r Auskunft über die Summe der Thrombo-kinase- und Thrombinbildungsphasen, r sagt aber nichts aus über

eine der Phasen für sich allein. Der Wert K erfaßt nur die Zwischenphase, einen Mangel an Fibrinogen oder einer Komponente des Prothrombinkomplexes zeigt er nicht an.

r + K stellen eine gute Gesamtbeurteilung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes dar. Der ma-Wert hat für sie den Nachteil, daß er sich aus zwei Variablen, den Thrombozyten und dem Fibrinogen, zusammensetzt. Letztlich kommen die Verfasser aber zu dem Schluß, daß die Thrombelastographie in Zusammenarbeit mit anderen Gerinnungstests für die Klärung von haemorrhagischen Diathesen sehr nützlich ist.

F) Überblick über bisherige Arbeiten mit dem
Thrombelastographen in der Veterinärmedizin

Der fast unüberschaubar großen Anzahl von Arbeiten mit dem Thrombelastographen in der Humanmedizin stehen verschwindend wenige in der Veterinärmedizin gegenüber.

Als erster befaßt sich DE NICOLA (1957) mit thrombelastographischen Messungen an Tieren. Er stellt Standardwerte für verschiedene Säugetierarten auf mit den für jede Tierart charakteristischen Thrombelastogrammen (Abbildung 5) und versucht eine Beziehung zwischen diesen und den bisher üblichen Gerinnungsproben (Quicktest und Rekalzifizierungszeit) herzustellen. Gleichzeitig vergleicht er zwischen diesen Größen und bestimmten menschlichen Krankheiten. Weiterhin findet er geschlechts- und altersbedingte Veränderungen bei Rindern und Pferden. Die Ursache dieser Änderungen sieht DE NICOLA in einer Verschiebung des hormonalen Gleichgewichts. Geschlechtshormone sollen eine direkte Wirkung auf die Thrombozyten haben, die ihrerseits die Thrombusbildungszeit und die Maximalamplitude des Thrombelastogramms beeinflussen.

In der Humanmedizin weisen WALTER und VOLHARD (1955) einen wenn auch nicht signifikanten alters- und geschlechtsbedingten Unterschied der thrombelastographischen Werte nach.

Normalwerte für Hunde geben POSPISIL und BERAN (1965) an. Sie erzielen die Ergebnisse mit unbehandeltem Vollblut von sechzig klinisch gesunden Hunden unterschiedlichen Alters und verschiedenen Geschlechts (Abbildung 6).

Für STERNLICHT (1965) war die Arbeit DE NICOLA'S der Anlaß, die Thrombelastographie auf ihre Brauchbarkeit in der Veterinärmedizin hin zu untersuchen. Unter geeigneten Versuchsbedingungen war es ihm in allen Fällen möglich, brauchbare thrombelastographische Resultate von den verschiedensten Tierarten zu erzielen. Als geeignetes Gerinnungssubstrat für die Tiermedizin empfiehlt der Verfasser Zitratvollblut, da Nativblut den Nachteil hat, sofort verbraucht werden zu müssen, was in der Veterinärmedizin auf Schwierigkeiten stößt, da die Heranbringung von Großtieren an den

Thrombelastographen problematisch sein dürfte. Transportthermostaten, wie sie von PETERSEN, BREDDIN und RÖTTGER (1954) in der Humanmedizin zu diesem Zweck entwickelt wurden, lösen das Problem nicht. SCHNEIDER, RODERMUND und EGLI (1962) weisen nach, daß bei geeigneter Rekalzifizierungstechnik das Zitratvollblut die gleiche Empfindlichkeit und Streubreite der Meßwerte aufweist wie das Nativblut. Den methodischen Fehler geben KECK und STERNLICHT (1966) für r mit weniger als 4 %, für K mit weniger als 8 % und für ma mit weniger als 2 % an. Damit liegen sie etwas höher als HARTERT, der den Fehler der Methode mit weniger als zwei Prozent für r, weniger als drei Prozent für K und etwa ein Prozent für ma bestimmt. WALTER und VOLHARD (1955) sowie BERGHOF und GLATZEL (1967) liegen mit ihren Fehlerangaben jedoch noch höher als KECK und STERNLICHT. Außerdem können KECK und STERNLICHT an gesunden Tieren Tagesschwankungen der thrombelastographischen Werte feststellen, die das fünf- bis fünfzehnfache des methodischen Fehlers betragen. Ähnliches berichten für die Humanmedizin ASSMANN, KIESSLING und WARMBT (1960), die weiterbedingte Einflüsse auf die Rekalzifizierungszeit nachweisen. Die Feststellung von Tagesschwankungen hat für die Aussagekraft der thrombelastographischen Größen eine Bedeutung, da Gerinnungswerte nur dann als pathologisch betrachtet werden können, wenn sie mehr von den Normalwerten abweichen als diesen Tagesschwankungen entspricht. In diesem Zusammenhang sei kurz auf die Arbeit von WEBER (1969) hingewiesen, die beim Hund Änderungen der Retraktionswerte bei Belastung des vegetativen Nervensystems findet. Angst und Nervosität erhöhen die Retraktionswerte. MEYER, HIRTZ und PLATZ (1959) ermitteln aus hundert Versuchen an zwölf Tieren die thrombelastographischen Normalwerte für Kaninchenblut. Sie finden für r eine Zeit von $12,6 \pm 0,6$ min. und für K eine solche von $3,8 \pm 0,2$ min. HINAYDI (1968) schließlich beschreibt das Thrombelastogramm von mit *Fasciola hepatica* infizierten Schafen.

Tierart	Reaktionszeit	Thrombus- bildungszeit	Maximal- amplitude	Prothrombinzeit	Recalcifi- zierungszeit
Menach	8,46±1,16	6,96±0,95	53,46±5,98	13,5±0,5	166,8±11,7
Affe	4,00±0,50	1,80±0,40	71,70±3,00	11,5±0,5	62,6±5,5
Pferd	12,90±3,70	22,60±5,70	30,50±4,20	10,5±0,8	182,8±27,8
Fohlen	9,10±2,60	15,20±3,70	37,00±7,80	9,5±0,8	127,7±15,2
Esel	12,00±2,30	9,60±2,30	45,50±1,50	10,1±0,1	155,0±18,0
Mäulesel	10,00±1,50	15,50±4,50	35,00±4,00	11,4±0,7	153,0±13,5
Stier	9,10±2,10	5,40±1,30	76,50±4,50	12,5±0,4	93,4±6,4
Kuh	10,20±1,30	5,30±1,20	71,30±3,80	12,1±0,6	87,0±8,3
Kalb	8,20±1,50	6,80±1,30	61,20±3,50	15,0±0,4	107,8±6,8
Ochse	10,70±2,20	9,60±2,00	55,40±6,80	12,8±1,1	88,3±5,3
Schwein	5,20±0,58	6,46±1,02	45,73±3,04	13,0±0,4	67,7±3,8
Schaf	9,60±3,10	16,50±5,80	40,00±5,70	12,4±0,3	87,0±11,0
Kaninchen	4,83±0,50	3,80±0,80	65,00±3,40	6,8±0,3	79,2±8,9
Kastor (Biber)	3,47±0,50	1,63±0,23	83,40±2,32	10,3±0,5	35,6±2,9
Meerschweinchen	3,07±0,70	2,90±0,40	47,60±5,40	20,4±1,5	48,6±5,7
Ratte	2,16±0,24	1,60±0,20	71,40±1,70	10,8±0,4	51,4±4,0
Hund	4,00±1,00	-	19,30±5,20	7,1±0,5	82,5±8,7
Katze	4,70±0,70	5,20±1,80	56,40±7,00	7,2±0,9	57,5±5,6

Abbildung 5 : Standardwerte einiger Säugetiere nach DE NICOLA

Wert	arithmet. Mittel	Standard- abweichung	maximale und minimale Werte
r (vt)	9,6	± 1,8	6,0 - 14,0
K (vt)	5,7	± 1,3	5,5 - 9,5
ma (mm)	60,8	± 6,1	44,0 - 72,0

Abbildung 6 : Durchschnittswerte für Hunde nach POSPISIL

E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

1. Material und Methodik

A) Material

Zur Auswertung kam das Blut von 102 Hunden und 67 Pferden. Alle Messungen kamen zwischen 9⁰⁰ und 12⁰⁰ Uhr vormittags zur Durchführung.

Zur Bestimmung der Normalwerte wurden die Thrombelastogramme nur solcher Tiere herangezogen, die klinisch und haematologisch gesund erschienen. Folgende an der hiesigen Klinik als normal angesehenen Werte wurden zugrunde gelegt:

	<u>Pferd</u>	<u>Hund</u>
Leukozyten / μ l	6000 - 9000	7000 - 10000
Neutrophile Granulozyten	3500 - 7000	3500 - 6500
Blutkörperchensenkungsgeschw.	40 - 80 ⁺	20 - 40 ⁺⁺
Hb-Gehalt (g/100 ml)	10,9 - 13,3	15,1 - 19,7
Mikrohaematokrit	36 $\pm$ 5	48 $\pm$ 5

+ = 30' senkrecht Orig. Westergren

++ = 30', 60^o Orig. Westergren

Zusätzlich wurden von insgesamt sieben Hunden mit verschiedenen Erkrankungen Thrombelastogramme aufgezeichnet.

B) Methodik

a) Vorbereitung der Messung und Reinigung des Zubehörs

Die thrombelastographische Messung stellt eine außerordentlich empfindliche Meßmethode dar. Infolgedessen ist es wichtig, sich

während einer Meßreihe immer desselben Verfahrens zu bedienen, da schon kleinste Abweichungen zu einer Veränderung der Meßergebnisse führen.

Großen Einfluß auf die Meßwerte hat die Temperatur. Um zu erreichen, daß die Küvetten vor ihrer Füllung mit Blut eine Temperatur von 37°C haben, schaltet man den Apparat mindestens dreißig Minuten vor Messungsbeginn ein. Alle Proben kommen innerhalb von fünfzehn bis zwanzig Minuten nach der Blutentnahme zur Messung.

Sämtliches für die Untersuchung benötigte Glasmaterial (Meßzylinder, Pipetten und Kanülen) werden mindestens eine Stunde vor ihrem Gebrauch silikonisiert. Silikone setzen die Benetzbarkeit rauher Oberflächen, wie sie auch bei Glas zu finden sind, stark herab. Als Folge wird der durch Kontaktkatalyse bewirkte Thrombozytenzerfall verhindert und der für den Prothrombinverbrauch besonders spezifische Plättchenfaktor 3 in geringerem Maße freigesetzt (JÜRGENS, BELLER, 1959).

Nach der Silikonisierung stellt man die Meßzylinder und Pipetten in einen Röhrchenständer, damit das übriggebliebene Silikon abtropfen kann.

Erst kurz vor der Blutentnahme wird die Zitrat- bzw. Kalziumchlorid-Lösung in die Meßzylinder pipettiert. Die Kalziumchlorid-Lösung bringt man also immer schon vor der Blutentnahme in die Röhrchen, um das Zitratblut direkt verarbeiten zu können. Zitratblut von Hunden, das später als eine halbe Stunde nach der Blutentnahme zur Verarbeitung kommt, zeigt verkürzte Gerinnungswerte. Nach jeder Benutzung werden Meßzylinder und Pipetten zunächst mit Leitungswasser gesäubert, dann mit Äther gespült, um das Silikon in Lösung zu bringen, und danach für mindestens zwölf Stunden in eine 5 %ige Extran-Lösung gegeben. Anschließend erfolgt eine gründliche Spülung mit Leitungswasser und Aqua destillata. Getrocknet werden sie im Sterilisator.

Die Stahlküvetten und Stahlstifte werden im Anschluß an jede Messung mit kräftigem Wasserstrahl aus einem Kapillarrohr von Blut und Paraffinöl befreit. Etwa noch verbliebene Blutreste entfernt man durch Abreiben mit Watte, die mit einer breiigen Bariumsulfat-Lösung getränkt wird. Dann spritzt man mit einem

kräftigen Wasserstrahl aus dem Kapillarrohr und danach mit destilliertem Wasser Küvette und Stahlstift ab und trocknet mit Watte nach. Die Bariumsulfatreste müssen völlig entfernt sein, ebenso dürfen keine Watteteile zurückbleiben. Nach erfolgter Reinigung bringt man Küvette und Stift wieder in den Thrombelastographen. Die Reinigung muß peinlich genau ausgeführt werden, da Reste von altem Blut, Paraffinöl oder Bariumsulfat mit Sicherheit falsche Meßergebnisse bringen. Man muß sich auch davor hüten, bei Einbringen des gereinigten Stiftes in den Apparat die kontaktierende Oberfläche zu berühren. An Stelle der anfangs benutzten Stahlküvetten kamen später Einmalküvetten aus Plastik zur Anwendung.

b) Blutentnahme und Zitratblut

Die Blutentnahme erfolgt beim Pferd durch Punktion der Vena jugularis, beim Hund durch Punktion der Vena cephalica antebra-chii mittels silikonisierter, innenpolierter V2A-Kanülen. Kapillarblut kann wegen der unvermeidbaren Beimischung von Gewebsthrombokinase nicht verwendet werden (HELBIGE, 1963). Die ersten Blutstropfen werden verworfen, da sie mit Sicherheit noch Gewebsthrombokinase von der Punktion her enthalten.

Sämtliche Messungen werden an Zitratvollblut durchgeführt, das sich für Arbeiten an Blut von Tieren besser eignet als Vollblut. Hierzu werden in vorher silikonisierten Meßzyindern ein Teil 3,8 %iger Natriumzitratlösung mit neun Teilen Blut nach Verschuß mit Parafilm durch vorsichtiges Umdrehen gemischt.

c) Rekalzifizierung

Die Rekalzifizierung erfolgt in einem weiteren, ebenfalls silikonisierten Meßzylinder. Man gibt zu 0,4 ml einer m/40 Kalziumchlorid-Lösung, die durch Auflösen von 0,79 g NaCl in 100 ml isotonisch gemacht wurde, 0,6 ml Zitratblut und mischt durch vorsichtiges Ansaugen und Ausblasen mit der Pipette beide Flüssigkeiten. Schaum- und Luftblasenbildung sind dabei zu ver-

meiden. Der Beginn der Rekalzifizierung wird mit der Stoppuhr festgehalten.

d) Thrombelastographische Messung

Sofort nach der Rekalzifizierung werden 0,36 ml des Gemisches entnommen und in die im Thrombelastographen bereits fünf Minuten vorgewärmte Küvette gegeben. Der Stift wird in die gefüllte Küvette eingetaucht. Schließlich überdeckt man noch die Blutoberfläche mit Paraffinöl. Es verhindert auf freien Flüssigkeitsoberflächen deren Austrocknung und Kontamination mit Staubteilchen (DEUTSCH, 1955). Am Ende der Einfüllzeit, die in den vorliegenden Untersuchungen konstant zwei Minuten betrug, beginnt die Registrierung. Dazu wird genau zwei Minuten nach erfolgter Rekalzifizierung die Lichtklappe des betreffenden Meßaggregates geöffnet. Auf der Mattscheibenskala zeigt sich dann der dem Meßaggregat entsprechende Lichtzeiger. Seine Ausgangsstellung soll mit dem auf der Mattscheibenskala eingravierten Wert eins, zwei oder drei übereinstimmen. Abweichungen werden sofort korrigiert. Die Einfüllzeit E ist ein Teil der Reaktionszeit r und wird bei der Auswertung in der vorgeschriebenen Weise berücksichtigt. Die Technik der Auswertung der Standardwerte, r, K, $r + K$ und ma sowie die Arbeitsweise des Apparates wurden im Rahmen dieser Arbeit schon beschrieben.

Die Registrierung jeder Probe erfolgt mindestens während sechzig Minuten. In dieser Zeit waren in jedem Fall die Maximalamplitude erreicht und die zur Ermittlung der Standardwerte nötigen Aussagen möglich.

2. Ergebnisse

A) Bestimmung der thrombelastographischen Normalwerte bei gesunden Hunden und Pferden

Das im Thrombelastographen untersuchte Blut der 102 Hunde und 67 Pferde erbrachte für die Reaktionszeit r, die Gerinnselbildungszeit K und r + K sowie die Maximalamplitude ma folgende Ergebnisse:

Hund:

	r	K	r+K	ma
$\bar{x}$	3,7'	2,0'	5,7'	62,0 mm
s	$\pm 1,1'$	$\pm 0,7'$	$\pm 1,5'$	$\pm 8,9$ mm
VK	29,7 %	35 %	26,3 %	14,0 %

Tabelle 4

Pferd:

	r	K	r+K	ma
$\bar{x}$	11,1'	5,1'	16,2'	48,6 mm
s	$\pm 2,45'$	$\pm 1,35'$	$\pm 3,6'$	$\pm 9,8$ mm
VK	22,0 %	26,7 %	22,0 %	20,1 %

Tabelle 5

Der Mittelwert $\bar{x}$, die Standardabweichung s und der Variationskoeffizient VK berechnen sich nach den Formeln:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - n\bar{x}^2}{n - 1}}$$

$$VK = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

Aus den nachfolgenden Kurven ist die Häufigkeitsverteilung für die einzelnen thrombelastographischen Werte von Hund und Pferd zu ersehen.

Allerdings sind empirische Häufigkeitsverteilungen einer Normalverteilung immer nur ähnlich, da wegen der geringen Zahl von Stichproben stets eine Zufall bedingte Unregelmäßigkeit auftritt.

Sind aber, wie die Figuren zeigen, die Abweichungen nur unerheblich, so können aus einer solchen Häufigkeitsverteilung Mittelwerte und Standardabweichung angenähert abgelesen werden.

Ein deutlicher Unterschied zur Normalverteilung ist nicht zufällig, er muß von abnormen Probanden stammen (NIEPHAGE, 1963).

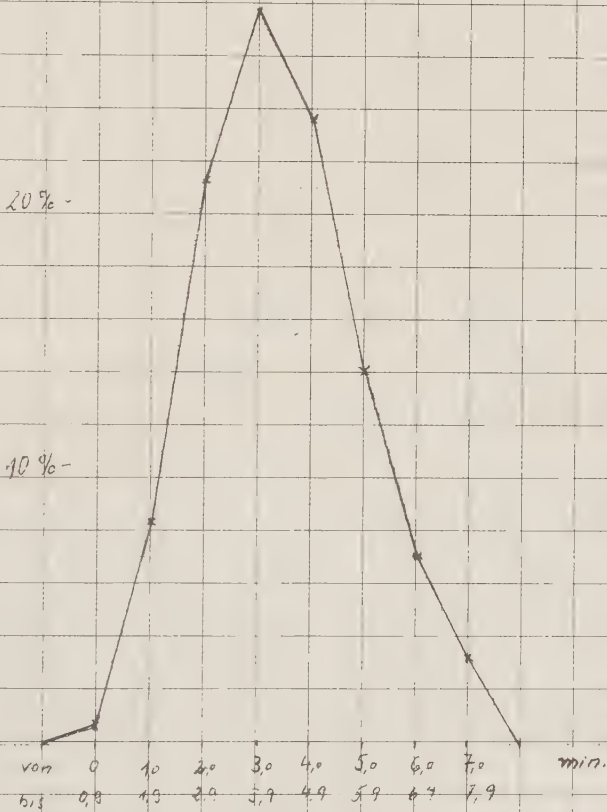


Abb.: 16 Reaktionszeit r des Hundes

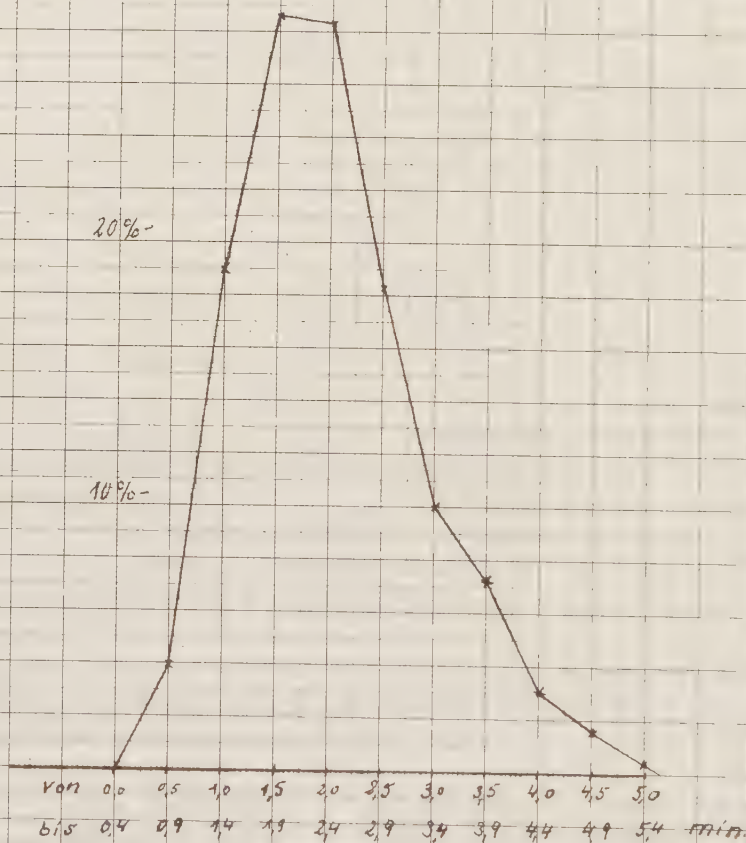


Abb.: 17 Gerinnselebildungszeit K des Hundes

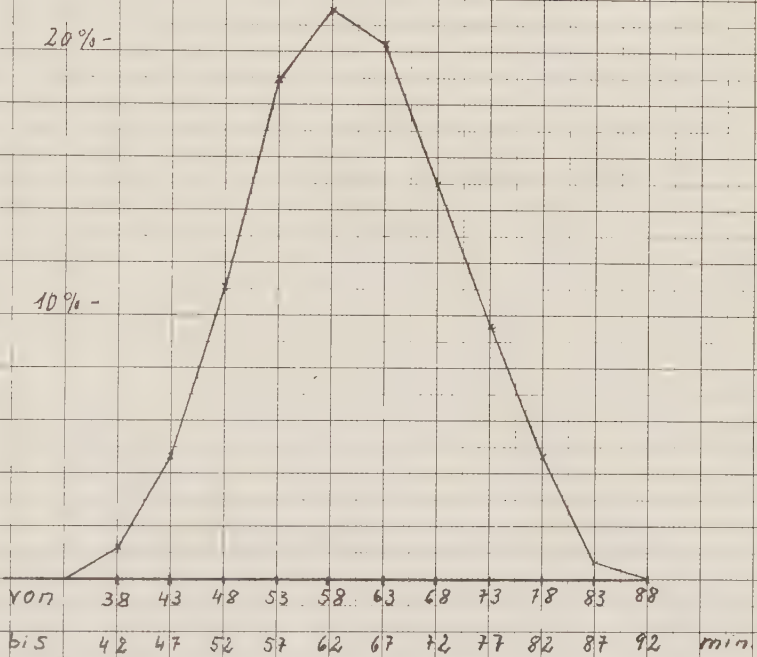


Abb.: 18 Maximalamplitude (ma)
des Hundes

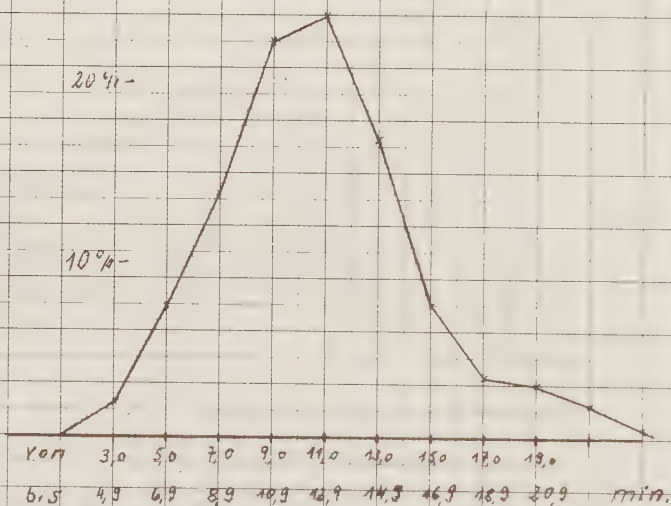


Abb.: 19 Reaktionszeit r
des Pferdes

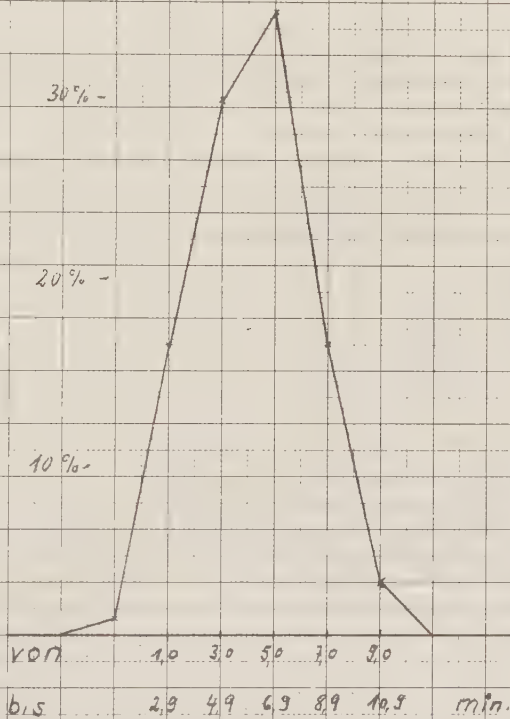


Abb.: 20 Gerinnungselbildungs-
zeit K des Pferdes

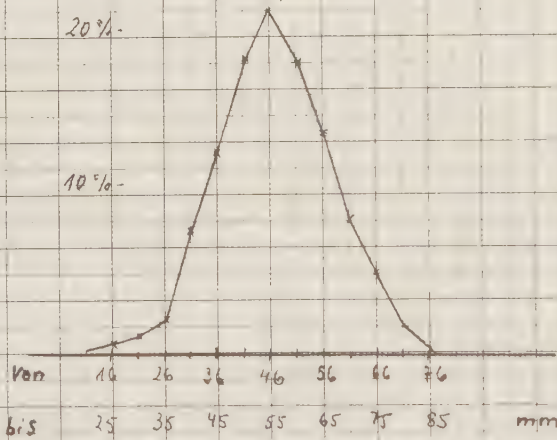


Abb. 21 : Maximalamplitude (ma)
des Pferdes

B) Ermittlung des methodischen Fehlers

Zur Feststellung des methodischen Fehlers gelangte das Blut von vier Versuchshunden zur Messung.

Von jeder Zitratvollblutprobe wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt.

Der methodische Fehler ließ sich berechnen nach der Formel:

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sum x^2 - (\sum x)^2 / n}{n (n - 1)}}$$

Aus dem mittleren Fehler der Einzelmessungen wurde der Mittelwert berechnet und die Genauigkeit der Methode prozentual bestimmt.

	r	K	r+K	ma
Versuchshund Lola:	$\pm 0,3'$	$\pm 0,3'$	$\pm 1,2'$	$\pm 0,34 \text{ mm}$
	= 8,5 %	= 6,4 %	= 2,4 %	= 4,2 %
Versuchshund Loni:	$\pm 0,07'$	± 0	$\pm 0,07'$	$\pm 0,34 \text{ mm}$
	= 2,2 %	= 0 %	= 1,15 %	= 0,5 %
Versuchshund Alf:	$\pm 0,16'$	± 0	$\pm 0,16'$	$\pm 0 \text{ mm}$
	= 4,75 %	= 0 %	= 2,45 %	= 0 %
Versuchshund Bernd:	$\pm 0,25'$	$\pm 0,35'$	$\pm 0,6'$	$\pm 1,0 \text{ mm}$
	= 3,7 %	= 5,1 %	= 4,4 %	= 2,1 mm

Tabelle 6

Die Werte für die Reaktionszeit r weisen somit einen durchschnittlichen Fehler von 4,7 % auf, das Maß für die Gerinnungsbildungszeit K ist mit einem durchschnittlichen Fehler von 2,6 % behaftet. $r+K$ zeigen eine durchschnittliche Ungenauigkeit von 3 %, während der Wert für die Maximalamplitude als Maß für die Thrombuselastizität eine solche von 1,2 % aufweist.

Damit liegen die ermittelten Werte in dem Bereich, den auch HARTERT, BERGHOF und GLATZEL für Menschenblut und STERNLICHT für Pferdezitratblut angeben. Hauptfehlerquellen für schlecht übereinstimmende Kurvenverläufe sind nach STERNLICHT und eigenen Beobachtungen:

- a) Sauberkeit der verwendeten Küvetten, Meßzylinder und Pipetten,
- b) unterschiedliche Blutentnahme,
- c) Ungenauigkeit bei der Pipettierung der Zitrat- bzw. Kalziumchlorid-Lösung,
- d) Zeit zwischen Blutentnahme und Meßbeginn.

C) Einfluß der Zeit zwischen Entnahme und Rekalzifizierung auf die Gerinnung von Zitratvollblut

Während der Versuche wurde festgestellt, daß die Zeit, die zwischen Blutentnahme und Rekalzifizierung verstreicht, auf die Gerinnungswerte von Hundezitratblut offensichtlich einen starken Einfluß hat. Dies gab Veranlassung, der Frage nachzugehen, ob eine Gesetzmäßigkeit zwischen der Veränderung der Gerinnungswerte und dem Zeitfaktor nachzuweisen ist. Es kam das Zitratblut von sechs klinisch und haematologisch gesunden Hunden zur Auswertung. Ihre thrombelastographischen Gerinnungswerte lagen im Normalbereich. Das Blut kam 1) direkt nach der Blutentnahme, 2) 1/2 Stunde und 3) eine Stunde nach Beginn der ersten Registrierung zur Messung.

Ergebnisse:

	direkt n. Blutentn.	1/2 Stunde n. Blutentn.	1 Stunde n. Blutentn.
Hund a	r = 5,0' K = 3,0' ma = 58 mm	r = 3,0' K = 1,5' ma = 62 mm	r = 2,0' K = 1,5' ma = 68 mm
Hund b	r = 3,75' K = 1,5' ma = 65 mm	r = 2,75' K = 1,5' ma = 64 mm	* * ma = 67 mm
Hund c	r = 3,2' K = 3,0' ma = 59 mm	r = 2,3' K = 2,5' ma = 58 mm	* * ma = 60 mm
Hund d	r = 2,8' K = 3,2' ma = 49 mm	r = 2,0' K = 3,0' ma = 52 mm	* * ma = 54 mm
Hund e	r = 3,0' K = 1,5' ma = 60 mm	r = 2,0' K = 1,5' ma = 58 mm	* * ma = 60 mm
Hund f	r = 2,8' K = 2,2' ma = 56 mm	r = 2,0' K = 2,0' ma = 56 mm	* * ma = 55 mm

Tabelle 7

* = keine Angaben mehr möglich, da bei Registrierungs-
beginn schon Ausschlag des Lichtzeigers.

Es zeigte sich bei allen Blutproben eine deutliche Verkürzung der r-Werte mit zunehmender Zeit. Die Blutproben, die eine halbe Stunde nach der ersten Registrierung zur Auswertung kamen, brachten eine übereinstimmende Verkürzung der r-Werte um eine Minute, mit Ausnahme der Blutprobe von Hund a, bei der die Verkürzung sogar zwei Minuten betrug.

Noch deutlicher war die Verkürzung von r bei den Proben, die eine Stunde nach der ersten Registrierung zur Bestimmung kamen. Mit Registrierungsbeginn schlug der Lichtzeiger auf der Mattscheibenskala sofort um einige Millimeter aus, so daß eine Auswertung der r-Zeit in fünf der sechs Fälle unmöglich wurde. Nur bei Hund a war eine Bestimmung eben noch möglich. Danach verkürzt sich die Reaktionszeit nach einer Stunde etwa um eine weitere Minute. Abweichungen der K- und ma-Werte waren nicht charakteristisch.

D) Zur Frage der Geschlechtsverteilung der Gerinnungswerte bei Hunden

An 62 männlichen und 40 weiblichen Hunden unterschiedlicher Rasse und verschiedenen Alters wurden für beide Geschlechter getrennt die thrombelastographischen Mittelwerte mit ihren jeweiligen Standardabweichungen und Variationskoeffizienten bestimmt.

Gleichzeitig wurde untersucht, ob der zwischen den Geschlechtern ermittelte Unterschied der einzelnen Werte signifikant ist.

Rüde:

	r	K	r+K	ma
$\bar{x}$	3,8'	2,1'	5,9'	61,5 mm
s	$\pm 1,16'$	$\pm 0,77'$	$\pm 1,5'$	$\pm 9,2$ mm
VK	30,5 %	36,5 %	25,3 %	15,0 %

Hündin:

	r	K	r+K	ma
$\bar{x}$	3,5'	1,9'	5,45'	62,4 mm
s	$\pm 1,14'$	$\pm 0,79'$	$\pm 1,5'$	$\pm 8,1$ mm
VK	32,5 %	41,0 %	27,0 %	13,0 %

Tabelle 8

Bei Gegenüberstellung der Werte schienen sich für Hündinnen eine größere Gerinnungsneigung und höhere Elastizitätswerte als für Rüden zu ergeben, die Unterschiede konnten aber statistisch nicht gesichert werden ($p > 0,5$).

Die statistische Berechnung erfolgte nach dem ' t-Test für unpaarige Stichproben ' :

$$t = \frac{\left| \frac{\sum x_1}{n_1} - \frac{\sum x_2}{n_2} \right|}{\sqrt{\frac{\left[\sum x_1^2 - \left(\frac{\sum x_1}{n_1} \right)^2 + \sum x_2^2 - \left(\frac{\sum x_2}{n_2} \right)^2 \right] \left(\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} \right)}}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)}}$$

Danach ergaben sich für:

r	:	t	=	0,39	p	>	0,5
K	:	t	=	0,465	p	>	0,5
r+K	:	t	=	0,38	p	>	0,5
ma	:	t	=	0,072	p	>	0,5

Mithin ließen sich keine gesicherten Geschlechtsunterschiede in den Gerinnungszeiten nachweisen.

E) Das Thrombelastogramm bei verschiedenen Krank-
heiten des Hundes

Die Ergebnisse von 70 zur Untersuchung gelangten Hunden mit den verschiedensten Erkrankungen zeigten in einigen Fällen mehr oder weniger deutliche Abweichungen von den ermittelten Normalwerten.

Da von jeder Krankheitsgruppe nur eine beschränkte Anzahl von Patienten zur Verfügung stand, war es an Hand dieser wenigen Tiere nicht möglich, bei den einzelnen Erkrankungen bereits eindeutige Aussagen über das Thrombelastogramm zu machen. Lediglich bei Dicumarolvergiftungen ließ sich erwartungsgemäß eine deutliche Verformung des Thrombelastogramms erkennen.

In Tabelle 9 sind die entsprechenden Werte für fünf Hunde mit Dicumarol-Vergiftung angegeben:

	r	K	r+K	ma	
Hund a	4,5'	2,0'	6,5'	66 mm	Heilstadium
Hund b	3,5'	3,5'	7,0'	53 mm	
Hund c	5,7'	3,0'	8,7'	55 mm	
Hund d	* 6,7'	3,5'	10,2'	52 mm	
	** 7,7'	3,0'	10,7'	55 mm	
Hund e	11,0'	8,5'	19,5'	42 mm	

* direkt nach der Einlieferung in die Klinik

** einen Tag danach

Tabelle 9

Auch bei Hepatopathien, Gastroenteritiden und verschiedenen Tumoren zeigte sich teilweise eine verminderte Gerinnungsfähigkeit.

D I S K U S S I O N

Die Thrombelastographie ist eine neuartige Methode zur Erfassung des Blutgerinnungsvorganges. Sie erlaubt die gleichzeitige visuelle und photokymographische Beobachtung von drei Blutproben nebeneinander während aller Gerinnungsphasen. Die Grundlage der Methode ist die fortlaufende Messung der Fibrinelastizität des entstehenden Gerinnsels. Dadurch können neben der genauen Bestimmung der Gerinnungsgeschwindigkeit auch Aussagen über die Qualität und Festigkeit des sich bildenden Thrombus gemacht werden. Als aussagekräftige Werte wurden von HARTERT die Reaktionszeit r , die Gerinnselbildungszeit K und die Maximalamplitude ma eingeführt. r und K stellen das Maß für die Gerinnungsgeschwindigkeit dar, ma ein Maß für die Qualität des Gerinnsels.

Die Thrombelastographie hat in der Humanmedizin die bisher üblichen Gerinnungstests großenteils abgelöst. Insbesondere gegenüber der Prothrombinzeitbestimmung nach Quick hat sie den Vorteil, daß sie als Globalgerinnungstest sämtliche Gerinnungsvorgänge erfaßt, während beispielsweise der Quick-Test nur einen Ausschnitt aus der Gerinnungssituation wiedergibt. Sie ist unentbehrlich geworden bei der Erkennung und Behandlung thromboembolischer Zustände, bei der Antikoagulantientherapie sowie bei der Diagnose hämorrhagischer Diathesen.

In der Veterinärmedizin liegen nur wenige Angaben über Arbeiten mit dem Thrombelastographen vor. STERNLICHT (1965) beschäftigte sich mit der Verwendbarkeit dieser Methode bei Tieren. DE NICOLA (1957) ermittelte Standardwerte bei einigen Säugetieren, POSPISIL und BERAN (1965) solche von gesunden Hunden. Beide Autoren arbeiteten mit Nativblut. Sie erzielten dabei sehr unterschiedliche Ergebnisse, worauf auch POSPISIL schon besonders hinweist, ohne eine eindeutige Erklärung geben zu können.

Auffällig ist auch der Unterschied zwischen den von DE NICOLA und POSPISIL an Nativblut ermittelten Werten und den in dieser Arbeit gefundenen Ergebnissen mit Zitratblut. Offenbar spielt dabei die unterschiedliche Bearbeitung eine große Rolle.

Da die Heranbringung von Großtieren an den Thrombelastographen Probleme aufwirft, ist Zitratblut für die Tiermedizin das geeignete Gerinnungssubstrat. Es hat nach SCHNEIDER, RODERMUND und EGLI (1962) die gleiche Empfindlichkeit der Meßwerte wie Nativblut.

Anliegen der vorliegenden Arbeit war es, neben der Ermittlung von Normalwerten für Hund und Pferd einen geeigneten Arbeitsmodus festzulegen. Die hohe Empfindlichkeit der Methode führt zu der Notwendigkeit, sich bei allen Versuchen immer des gleichen Verfahrens zu bedienen, da kleinste Modifikationen zu einer Verfälschung der Meßergebnisse führen. Insbesondere der Vorbereitung der Messung und der Reinigung des Arbeitsmaterials muß größte Aufmerksamkeit gewidmet werden.

An Stelle von innenpolierten Stahlküvetten sollten besser Plastikküvetten benutzt werden. Bei gleicher Genauigkeit der Ergebnisse fällt die lange Reinigungsprozedur fort, weiterhin eine durch unterschiedliche Reinigung mögliche Fehlerquelle (LOELIGER, VELTKAMP, MATTERN, HOOIJ, 1963).

Für jede Messung wurde im allgemeinen eine Untersuchungsdauer von sechzig Minuten festgesetzt. In dieser Zeit konnten alle Meßdaten ermittelt werden. Für beide zur Untersuchung gelangte Tierarten zeichnete der Thrombelastograph charakteristische Kurven auf. Während sich beim Hund die ungeteilte Kurve schon bald nach Beginn der Registrierung in die beiden Kurvenäste aufteilt und eine rasche Verbreiterung bis zum Maximum erfährt, braucht die Kurve beim Pferd eine dreifach längere Zeit, ehe der Lichtzeiger auf der Mattscheibenskala ein Auseinanderweichen der Kurvenäste mitteilt. Im Gegensatz zum Hund verbreitert sich die Kurve nur ganz allmählich bis zum Maximum, wodurch sie ein charakteristisches Aussehen erhält (Abbildungen 7, 8).

Die ermittelten Normalwerte (Tabellen 4, 5) spiegeln den Kurvenverlauf des Thrombelastogramms wider.

Die Normalverteilungskurven zeigen, daß die graphisch gefundenen Mittelwerte nicht ganz mit den rechnerischen übereinstimmen. Die Ursache liegt in der nicht völligen Symmetrie der Kur-

ven. Da das subjektive Wohlbefinden beim Tier nicht beurteilbar ist, werden bei der Auswahl nach dem Gesichtspunkt " Gesundheit " immer Individuen erfaßt werden, die sich nicht in mittlerer Reaktionslage befinden bzw. die nicht mehr als gesund angesprochen werden können, obwohl ihr Erscheinungsbild dafür spricht.

Diese " Reagenten " werden auch durch eine Erhöhung der Stichprobenzahl nicht ausgeschlossen. Sie verändern aber die arithmetisch gefundenen Mittelwerte und die Standardabweichung s . Daher hat VON SCHAEWEN (1968), zurückgehend auf NIEPHAGE (1963), als Normalwert den graphisch gefundenen Mittelwert und die einfache Standardabweichung ($\bar{x} \pm 1s$) vorgeschlagen.

Wenn also auch in den vorliegenden graphischen Darstellungen die Häufigkeitsverteilungen im wesentlichen Werte der mittleren Reaktionslage enthalten, so beinhalten sie doch Ergebnisse von unerkannt Kranken und " Reagenten ", die als " überzufällig " häufige Merkmalswerte die Abweichung von der Normalverteilung bewirken.

So erklärt sich die Asymmetrie einiger Kurven, die sich als seitlicher Ausläufer der Normalverteilung darstellt.

Neben der Ermittlung der Standardwerte wurde auch die Genauigkeit der Methode an Hand von Hundezitratblut bestimmt. Solange die Versuchsanordnung peinlich genau durchgeführt wurde, konnte der methodische Fehler in den Bereichen gehalten werden, die auch HARTERT, BERGHOFF und GLATZEL für Menschenblut und STERNLICHT für Pferdezitratblut angeben.

Diese methodisch bedingten Schwankungen sind gering gegenüber Tagesschwankungen, wie sie HARTERT und ASSMANN für die Humanmedizin und KECK und STERNLICHT bei Rind und Pferd nachweisen konnten. Danach betragen Tagesschwankungen das fünf- bis fünfzehnfache des methodischen Fehlers. Die Verfasser vertreten die Auffassung, daß nur solche Gerinnungswerte als pathologisch betrachtet werden können, die von den Normalwerten mehr abweichen als es diesen Tagesschwankungen entspricht.

Eine weitere Versuchsreihe konnte den Einfluß der Zeit auf die Gerinnungswerte bei Hundezitratblut nachweisen. Wenn zwischen Blutentnahme und Untersuchungsbeginn eine halbe Stunde und mehr

verstreichen, verkürzt sich die Reaktionszeit um eine ganze Minute, um volle zwei Minuten sogar, wenn das Gerinnungssubstrat eine Stunde und mehr nicht zur Messung kommt.

Um eine Verfälschung der Meßergebnisse zu vermeiden, ist es daher zweckmäßig, sofort nach der Blutentnahme mit Weiterbehandlung und Registrierung zu beginnen. Bei ähnlichen Versuchen an Pferdezitratblut fand STERNLICHT einen allmählichen Anstieg der Reaktionszeit. Er sieht hier einen Zusammenhang zu der erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit des Pferdes.

Worauf die Unterschiede zwischen Hund und Pferd beruhen, bedarf noch einer näheren Untersuchung.

Möglicherweise spielt hier der unterschiedliche Nahrungserwerb eine Rolle, bei dem der Hund als Beutetier einer größeren Verletzungsgefahr ausgesetzt ist.

Die höhere Gerinnungsneigung und die höheren Elastizitätswerte der Hündin im Vergleich zum Rüden lassen sich statistisch nicht sichern.

Zu gleichen Ergebnissen kommen in der Humanmedizin WALTHER und VOLHARD, die die Geschlechtsverteilung der thrombelastographischen Werte bei Männern und Frauen an Nativblut untersuchten.

Es war im Rahmen der Arbeit möglich, an siebzig Hunden mit den verschiedensten Krankheitssymptomen Blutgerinnungszeitbestimmungen mit dem Thrombelastographen durchzuführen. Wegen der geringen Menge an Material lassen sich eindeutige Aussagen nicht machen, jedoch können die für die einzelnen Krankheitsgruppen ermittelten Werte die Anregung bilden für weitere Arbeiten auf diesem Gebiet. Die deutlichste Verlängerung der Gerinnungswerte fand sich bei Dicumarolvergiftungen. Auch bei bestimmten Lebererkrankungen tritt eine verminderte Gerinnungsfähigkeit zu Tage. Die Mitochondrien der Leberzellen sind der Ort der Prothrombinkomplexsynthese. Bei ihrer Zerstörung ist eine ausreichende Prothrombinbildung nicht mehr gegeben, so daß es zwangsläufig zu einer Verlängerung der Gerinnungszeiten kommen muß.

Noch stärker in den Gerinnungsablauf im Sinne einer Gerinnungsverlängerung greift Dicumarol ein, das als Antagonist des Vitamins K die Bildung des Prothrombinkomplexes verhindert. Da Dicumarol nur die Produktion des Prothrombins blockiert, nicht aber

schon gebildetes Prothrombin schädigt, tritt eine Gerinnungsstörung durch Dicumarolderivate erst dann ein, wenn das noch im Blut vorhandene Prothrombin verbraucht ist.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Thrombelastographie ist ein für Hund und Pferd geeignetes Verfahren zur Bestimmung und Überwachung der Blutgerinnung. Um Fehlergebnisse zu vermeiden und vergleichbare Befunde zu erhalten, ist es notwendig, bei allen Untersuchungen den gleichen Verfahrensmodus anzuwenden.

An 102 Hunden und 67 Pferden, die klinisch und haematologisch gesund waren, wurden Normalwerte für die Reaktionszeit r , die Gerinnungsbildungszeit K , $r+K$ sowie die Maximalamplitude ma ermittelt.

Es ergaben sich folgende Werte:

	r	K	$r+K$	ma
<u>Hund:</u>	$3,7 \pm 1,1'$	$2,0 \pm 0,7'$	$5,7' \pm 1,5'$	$62,0 \pm 8,9 \text{ mm}$
<u>Pferd:</u>	$11,1' \pm 2,45'$	$5,1' \pm 1,35'$	$16,2' \pm 3,6'$	$48,6 \pm 9,8 \text{ mm}$

Der Fehler der Methode beträgt für:

r	4,7 %
K	2,6 %
$r+K$	3,0 %
ma	1,2 %

Die Zeit zwischen Probeentnahme und Reaktionsbeginn hat einen Einfluß auf die Gerinnungswerte bei Hundezitratblut: die Reaktionszeit r verkürzt sich um etwa eine Minute, wenn der Zeitraum zwischen Blutentnahme und Beginn der Registrierung eine halbe Stunde dauert. Um ca. zwei Minuten verkürzt sich r , wenn die Registrierung erst eine Stunde nach der Blutentnahme erfolgt.

Ein geschlechtsbedingter signifikanter Unterschied ließ sich an 62 männlichen und 40 weiblichen Hunden nicht nachweisen.

Bei der Untersuchung siebzig kranker Hunde fanden sich außer bei der Dicumarolvergiftung auch in einzelnen Fällen von Hepatopathien, Gastroenteritiden und Tumoren erhebliche Gerinnungsstörungen.

Die Ergebnisse sollten der Anlaß sein, die Thrombelastographie an einem größeren und vielseitigeren Patientenmaterial zu überprüfen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Aßman, D., Kießling, H.
und Warmbt, W. Zur Frage der Variabilität der
Ergebnisse klinischer Blutge-
rinnungsuntersuchungen
Z.ges.inn.Med. 15, (1960),
S. 1098 - 1104
- Balko, B. S. Über die Gerinnungsvaleanz des
Plasmas gesunder und leberkran-
ker Hunde
Diss. Hannover, (1956)
- Beller, F. K., Koch, F.
und Mammen, E. Thrombelastische Untersuchun-
gen bei isolierten Störungen
der Vor- und 1. Phase der Ge-
rinnung
Blut II, (1956), S. 112 - 124
- Berghoff, A. und
Glatzel, H. Experimentelle Beiträge zur Be-
stimmung der Leistungsfähigkeit
gerinnungsphysiologischer Un-
tersuchungsmethoden
Thromb.et Diathes. haemorrhag.
2, S. 132 - 150
Das Thrombelastogramm bei Er-
krankungen der Leber und des
Gallensystems
Dtsch.med.Wschr., 86, S. 2540 -
2542
- Broicher, H., Egli, H. Die Prothrombinämie und ihre Be-
stimmung bei Mensch und Tier
Mhefte Vet.med., 11, (1956),
S. 83 - 86
- Buruianu, L. M. und
Rauchbach, K.

- De Matteis und N. Vulpis The influence of blood corpuscles on clot firmness: Thrombelastographie observation Thromb.et Diathes. haemorrhag. 4, S. 71 - 82
- Destaing, F., Duzer, A. und Portier, A. Die Beurteilung des Thrombelastographen im Hinblick auf die übrigen Gerinnungstests Path.et Biol. 8, S. 1109 - 1116
- Deutsch, E. Blutgerinnungsfaktoren Wien 1955, Deuticke-Verlag
- Escudero, J., Mc. Devitt, E. und Wright, J. Dicumarol, coumadin, mardumar and tromexan. Comparative study of their action on the clot as registered by the thrombelastograph Circulation, 20, S. 405 - 412
- Florio, R., Cottureau, Ph., Marie, Cl. und Marie, F. Über die normale "Quick-Zeit" einiger Haustiere, zit. aus Landw.Zentr.Bl. II, (1960), 1642 f.
- Freudiger, U. Untersuchungen über die Gerinnungswert am Plasma gesunder und kranker Hunde Zbl.Vet.med. 1, (1954), S. 735 - 744
- Gehring, W. Prothrombinzeitbestimmung bei Rind und Pferd Diss. Berlin, 1954
- Gorisek, J. Die Bestimmung des Prothrombingehaltes von Blutplasma und -serum als Leberfunktionsprobe beim Pferd, Dtsch. tierärztl. Wschr., (1958), S. 268 - 271

- Grecchi, R., Martins, L. F. Beitrag zur Untersuchung der Blutgerinnung beim normalen und bei dem mit Tetanustoxin injizierten Pferd
Rev.Fac.med.vet. S. Paulo
7, (1963/64), S. 77 - 100
- Haack, D. Untersuchungen über die Blutgerinnung bei verschiedenen Krankheiten des Hundes
Diss. München, 1966
- Hartert, H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren
Klin.Wschr., 26, (1948),
S. 577 - 583
- Hartert, H. Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie
I) Physiologie und methodische Grundlagen der Thrombelastographie
Dtsch.Arch.Klin.Med., 199,
(1952), S. 284 - 292
- Hartert, H. Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie
II) Die Thrombozytopathien
Dtsch.Arch.Klin.Med., 199,
(1952), S. 293 - 311
- Hartert, H. Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie
III) Plasmatische Gerinnungsdefekte, Dtsch.Arch.Klin.Med.,
199, (1952), S. 402 - 413

- Loeliger, E. A.,
Veltkamp, J. J.,
Mattern, M. J.
und Hocij, H. J.
- Disposable Plastic Cuvettes
for Thrombelastography
Thromb. et diathesis haemorrhag.
9, (1963), S. 370 - 376
- Marchal, G. M.,
Leroux, E.,
Samama, M.
- La thrombodynamographie. Sa place
actuelle en clinique
Presse med. Paris, 68, S. 1919-1922
- Marek, J. und Mocsy J.
- Lehrbuch der klinischen Diagno-
stik der inneren Krankheiten der
Haustiere
Jena 1956, Fischer-Verlag
- Meyer, J., Hirtz, G.
und Platz, E.
- A propos de l' emploi du thromb-
elastographe des Hartert dans le
kontrolle de la coagulabilit  du
sang
Ann.Biol.clin. 17, (1959),
S. 638 - 643
- Morawitz, P.
- Beiträge zur Kenntnis der Blutge-
rinnung
Beitr.chem.Phys.Path., 5, (1904),
S. 133
- M ller, U.
- Prothrombinzeitbestimmungen bei
gesunden und kranken Hunden im
Vergleich mit anderen Leberfunktions-
spr fungen
Diss. Giessen, 1959
- M ller, U.
- Der Wert der Prothrombinzeitbe-
stimmung als Leberfunktionprobe
beim Hund
Tierärztl. Umschau, 14, (1959),
S. 367 - 369

- de Nicola, P.,
Capelletti, G. P. und
Sartori, S.
- Untersuchungen über die Artspezifität der Blutgerinnung bei einigen Säugetieren
Schweiz.med.Wschr., 39/40, (1957),
S. 1223 - 1225
- de Nicola, P.,
Manzetti, G. M.
- Thrombelastographie observations in the characteristics on haemophilic thrombocytopenic and heparinized blood
Blut II (1956), 159 f.
- de Nicola, P.,
Manzetti, G. M.
- Experimenteller und klinischer Beitrag zur Charakterisierung der thrombophilen Zustände
Dtsch.Arch.Klin.Med., 203, (1956),
S. 300 - 311
- Niephage, H.
- Zur Frage der Norm haematologischer Werte beim Hund
Berliner Münchener tierärztl. Wschr., 76, (1963), S. 185 - 188
- Petersen, H., Breddin, K.,
Röttger, K.
- Über die Ausführung der Thrombelastographie bei klinischen Untersuchungen
Klin.Wschr., 32, (1954), 328 f.
- Pinkiewicz, E.
- Vergleichende Untersuchungen über die Normalwerte der Gerinnungsfaktoren der I. Phase (Prothrombin, Faktor V und Faktor VII) beim Hund
Zbl.Vet.Med. 8, (1961), S. 327 - 340
- Pinkiewicz, E.
- Die Gerinnungsfaktorenwerte der I. Phase bei kranken Hunden
Wien. tierärztl. Mschr., 48,
(1961), S. 78 - 90

- Pinkiewicz, E. Die Gerinnungsfaktoren der I. Phase bei gesunden und kranken Pferden, Wien. tierärztl. Mschr., 48, (1961), S. 791 - 805
- Pospichal, R. Beitrag zur Prothrombinzeitbestimmung gesunder Hunde
Diss. Wien, 1954
- Pospisil, J., Beran, M. Die Normalwerte des Thrombelastogramms bei gesunden Hunden
Z.Versuchstierkunde, 8, (1966), 256 - 258
- Reger, K. Bestimmung der Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Faktor V und VII sowie der Thromboplastinzeit bei verschiedenen Erkrankungen des Hundes
Diss. München, 1964
- Roberts, S. R. Increased bleeding tendency in dogs and cats
J.Americ.Vet.med.Ass., 121, (1952), S. 271
- Scheunert-Trautmann Lehrbuch der Veterinärphysiologie
Berlin 1965, Parey-Verlag
- Schlitner-Brunner, M. Die Bestimmung von Blutgerinnungsfaktoren bei gesunden und kranken Hunden
Diss. Zürich, 1964
- Schneider, W., Rodermund, O. E. und Egli, H. Das normale Thrombelastogramm
Thromb.et Diathesis haemorrhag.
Vol. 7, (1962), S. 35 - 47

- Siegenthaler, W. Klinische Pathophysiologie
Stuttgart 1970, Thieme-Verlag
- Sjolin, K. E. Fehlen des Christman-Faktors im
Plasma vom Pferd
Landw. Zbl. 1959, 1622
- Söhl, E. Untersuchung über die Brauchbar-
keit des Zweiphasenverfahrens zur
Bestimmung von Prothrombin im
Pferdeplasma ohne Zusatz von
Acceleratoren
Diss. Hannover, 1956
- Sternlicht, Y. Beitrag zur Thrombelastographie
in der Veterinärmedizin
Diss. Wien, 1965
- Stormorksen, H. Artunterschiede in den Gerinnungs-
faktoren bei Rind, Hund, Pferd und
Mensch.
zit. aus Landw. Zbl., 1959, S. 681
- Szirami, E. Die instrumentelle Registrierung
der Blutgerinnung
Zbl.Chirurgie, 81, (1956),
S. 1218 - 1223
- Vilou, A. Die Bedeutung der Thrombelasto-
graphie in der Erforschung der
Funktionstüchtigkeit der Leber
Dtsch.Ges.Wes., 16, S. 2001 - 2012
- von Schaewen, H. Normwerte haematologischer Merk-
male beim Hund
Diss. Berlin, 1969

- Walther, G. und E. Volhard Die Normalwerte des Thrombelastogramms im Vollblut
Med.Wschr., (1955), S. 651 - 653
- Weber, M. Untersuchungen über die Blutgerinnung bei Pferd und Hund
Diss. München, 1969
- Weiss, E. Pathophysiologie des Blutes und der blutbildenden Organe
aus: Spörri-Stünzi: Pathophysiologie der Haustiere
Berlin 1969, Parey-Verlag
- N. N. Hellige Nachrichten, 13, (1958),
15 f.
- N. N. Hellige - Gebrauchsanweisung für den Thrombelastographen nach Hartert (1963).

A N H A N G



Abb. 9 : normales Thrombelastogramm vom Hund



Abb. 10 : normales Thrombelastogramm vom Pferd

A N H A N G

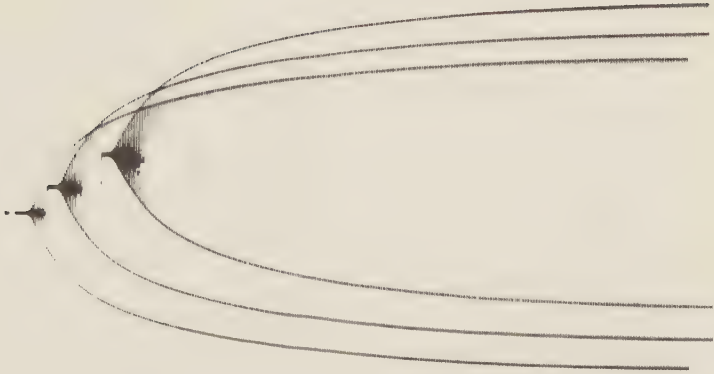


Abb. 11 : Drei Normal- Thrombelastogramme vom Hund



Abb. 12 : Drei Normal-Thrombelastogramme vom Pferd

A N H A N G



Abb. 13 : Thrombelastogramm, jeweils um eine halbe Stunde versetzt

A N H A N G

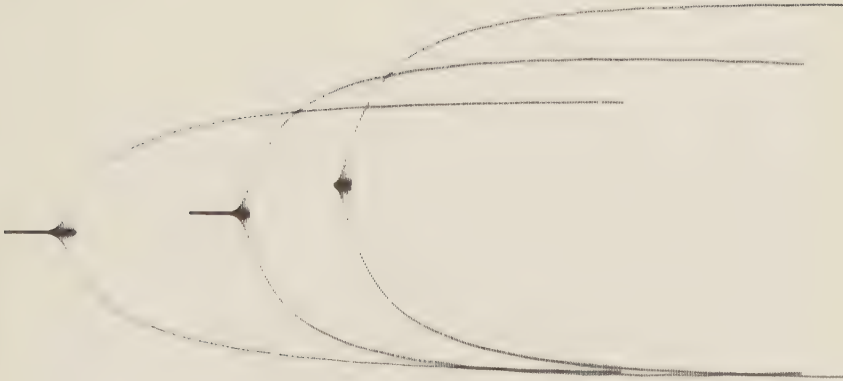


Abb. 14 : a) Hund mit Dicumarolvergiftung
b) Hund mit Hepatopathie
c) normales Thrombelastogramm vom Hund

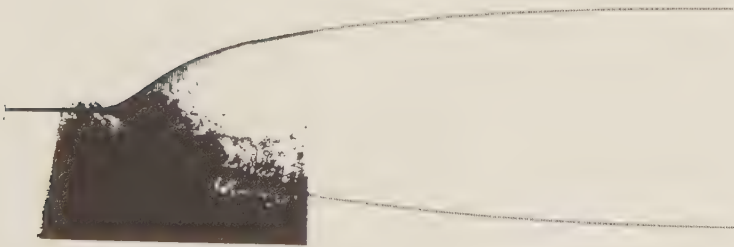


Abb. 15 : Hund mit Dicumarolvergiftung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. H. Eikmeier für die Überlassung des Themas und für das mir zur Verfügung gestellte Untersuchungsmaterial.

Herrn Dr. W. Kraft danke ich für die mir erwiesene Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 26. 9. 1940 wurde ich als Sohn des Vermessungsrats Walter K e r s c h k e und seiner Ehefrau Hertha, geb. Pankow, in Cottbus geboren. Bis zum Jahre 1945 lebte ich mit meinen Eltern in Luckau/Nd. Lausitz, wo mein Vater Leiter des dortigen Vermessungsamtes war. Bei Kriegsende flüchtete meine Mutter mit meiner Schwester und mir vor den Sowjets nach Mecklenburg. Im Frühjahr 1948 zogen wir zu meinem Vater nach Bielefeld, der dorthin aus der Kriegsgefangenschaft entlassen worden war.

Nach dreijähriger Grundschulzeit besuchte ich ab Ostern 1951 das Staatlich - Städtische Gymnasium zu Bielefeld, an dem ich im März 1960 die Reifeprüfung am humanistischen Zweig der Schule ablegte.

Nach dem Abitur arbeitete ich einige Zeit in dem Betrieb meines Vaters und bei der Stadt Bielefeld, ehe ich im Wintersemester 1962 / 63 mit dem Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin begann.

Mit Beginn des Sommersemesters 1965 wechselte ich an die Veterinärmedizinische Fakultät der Justus Liebig-Universität zu Giessen. Hier bestand ich im April 1967 das Physikum und im Juni 1970 die tierärztliche Prüfung, die nach der neuen Prüfungsordnung abgelegt wurde. Seit meiner Approbation am 1. Juli 1970 arbeitete ich an meinem Promotionsthema.

Am 25. März 1970 habe ich mit Fräulein Margit Mannes, Tochter des prakt. Tierarztes Dr. Alexander Mannes, die Ehe geschlossen. Aus dieser Ehe stammt eine Tochter.

